

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 26.02.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	94
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ICD-10 Kodierung der depressiven Episoden	19
Tabelle 3-2: Prozentualer - und numerischer Anteil depressiver Störungen gemäß ICD-10 an der gesamten GKV-Population der Jahre 2014 bis 2018 nach Steffen et al (2019).....	36
Tabelle 3-3: Prozentualer Anteil ICD-10 Depressionsdiagnosen Erwachsener der Jahre 2014 bis 2018 in der GKV-Population nach Steffen et al (2019) im Vergleich zu einem BKK Subsample (Werner, 2021)	38
Tabelle 3-4: Prozentualer Anteil Erwachsener mit mittelgradigen bis schweren Depressionsdiagnosen nach ICD-10 stationär im Krankenhaus in den Jahren 2014 bis 2018 in der GKV-Population nach Werner (2021)	40
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ¹	43
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	72
Tabelle 3-15: Empfohlene Dosierung von Spravato [®] für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression.....	81
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung von Spravato [®] für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression.....	81
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von Spravato [®] für Erwachsene mit japanischer Abstammung	83
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen mit Esketamin.....	90
Tabelle 3-19: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen	97
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verknüpfungen einzelner depressiver Symptome einer Netzwerkanalyse	15
Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf der depressiven Episode mit akuter Suizidalität	17
Abbildung 3-3: Behandlungsphasen der TRD	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
agi	psychomotorische Unruhe
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BKK	Betriebskrankenkasse
bzw.	beziehungsweise
con	Konzentrationsprobleme
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (engl. für chronische obstruktive Lungenerkrankung)
dap	Appetitlosigkeit
DBD	diastolischer Blutdruck
DDD	Defined Daily Dose
dea	suizidale Gedanken
dep	depressive Stimmung
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (engl. für Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, dritte Edition)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (engl. für Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, fünfte Edition)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMA	European Medicines Agency (engl. für Europäische Arzneimittelagentur)
engl.	englisch
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
fat	Fatigue
FB	Festbetrag
GABA	Gamma-Aminobutric Acid
gai	Gewichtszunahme
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
hso	Schlaflosigkeit
iap	gesteigerter Appetit
ICD-10	International Classification of Disease (engl. für Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
int	Interessenverlust
i.S.	im Sinne
iso	Schlaflosigkeit
IU	International Unit
KIS	Krankenhausinformationssystem
los	Gewichtsverlust
MAO	Monoaminoxidase
MDD	Major Depressive Disorder
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MwSt.	Mehrwertsteuer
Nr.	Nummer
NYHA	New York Heart Association

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul Ehrlich-Institut
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik
ret	psychomotorische Retardierung
RMP	Riskomanagement-Plan
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SBD	systolischer Blutdruck
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
s.o.	siehe oben
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
St.	Stück
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses
TRD	Therapieresistente Major Depression
TZA	Trizyklische Antidepressiva
u.a.	unter anderem
USA	United States of America (engl. für Vereinigte Staaten von Amerika)
u.U.	unter Umständen
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
vs.	versus
wor	Gefühle von Wertlosigkeit
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Vorbemerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird statt der korrekten chemischen Bezeichnung Esketaminhydrochlorid im gesamten Modul 3A der Trivialname Esketamin verwendet.

Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Esketamin (Spravato®), in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben (1).

Für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgesetzt (2-4):

- eine Augmentation mit Lithium (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- eine Augmentation mit Quetiapin retard (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Hierbei ist die jeweilige Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Ferner gab der G-BA im Rahmen der Niederschrift folgende ergänzende Hinweise zur zVT (3, 4):

- das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.
- für die Kombinationstherapie mit einem zweiten Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin in Frage.
- eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Insgesamt haben drei Beratungsgespräche gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA bezüglich der zVT von Esketamin (Spravato[®]) stattgefunden (27. Oktober 2017, Beratungsanforderung 2017-B-172; 27. Juni 2018, Beratungsanforderung 2018-B-089; 9. November 2018, Beratungsanforderung 2018-B-196; (2-4)). Im ersten Beratungsgespräch am 27. Oktober 2017 wurde vom G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zVT, wie unter Abschnitt 3.1.1 beschrieben, festgelegt. In den zwei weiteren Beratungsgesprächen am 27. Juni 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-089) und am 9. November 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-196) wurde die zVT erneut bestätigt.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

Es werden direkt vergleichende Daten gegen eine neu-initiierte antidepressive Monotherapie in den Studien TRD3002 und TRD3005 vorgelegt. In einem historischen Vergleich auf der Grundlage von Langzeitdaten wird ein Vergleich von der Therapie mit Esketamin mit einer Auswahl der vom G-BA genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgenommen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für den Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformation von Esketamin (1) und die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA (2-4) als Quellen herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-172*. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-089*. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-196*. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Das Anwendungsgebiet dieses Dossiers betrachtet die Therapieresistente Major Depression (TRD), die eine Ausprägung der Major Depression darstellt und in den folgenden Abschnitten inhaltlich definiert wird.

Bei der Major Depression handelt es sich um eine Erkrankung aus dem Bereich der affektiven Störungen. Sie umfasst ein heterogenes Spektrum depressiver Einzelsymptome, die in einer depressiven Episode jeweils in individueller Ausprägung auftreten und gemeinsam i.S. eines Symptomkomplexes, das Denken, Fühlen und Handeln der Betroffenen stark beeinflussen und mit erheblichen Störungen verschiedener Körperfunktionen einhergehen (1).

Krankheitstypische Symptome umfassen u.a. Aspekte der Niedergeschlagenheit, Verzweiflung, Gefühllosigkeit, Angstgefühle sowie Gefühle der Überforderung. Diese emotionale Grundstimmung ist häufig verbunden mit einem erheblichen Rückgang des persönlichen Aktivitätsniveaus und persönlichem Rückzug des Patienten. Bei den Patienten können körperliche Störungen auftreten, die die Teilhabe am Berufs- und am sozialen Leben, bis hin zu der Ebene ihrer familiären Beziehungen, erheblich beeinträchtigen können (2).

Nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) ist eine depressive Episode, je nach Stärke ihrer Ausprägung, durch das Auftreten von bis zu drei Haupt- sowie weiteren Zusatzsymptomen gekennzeichnet (2):

- Depressive, gedrückte Stimmung: Betroffene berichten von Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung sowie dem Gefühl der inneren Leere und der Gefühllosigkeit. Häufig berichten Betroffene zusätzlich über Angstgefühle als Ausdruck einer starken Unsicherheit und Zukunftsangst häufig in Verbindung mit rascher Irritierbarkeit und dem Gefühl der Überforderung.

- Interessenverlust und Freudlosigkeit: Der mit Interessenverlust und Freudlosigkeit verbundene Rückgang des Aktivitätsniveaus bezieht sich zumeist auf Alltagsbereiche wie Haushalt, Körperpflege und Beruf aber auch auf für den Betroffenen bisher als erfreulich und bedeutsam empfundene Hobbies, Freizeitaktivitäten und Unternehmungen mit der Familie und dem Freundeskreis.
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung: Im Rahmen einer depressiven Episode ist häufig der Antrieb gestört. Selbst die Erledigung von Alltagsaktivitäten wie Anziehen und Einkaufen kann den Betroffenen große Überwindung kosten, schnell zur Ermüdbarkeit führen bzw. teilweise sogar nicht bewältigt werden.

Neben diesen Hauptsymptomen können im Rahmen einer depressiven Episode mehrere oder alle der folgenden Zusatzsymptome auftreten (2):

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit: Die mit verminderter Konzentration und Aufmerksamkeit einhergehende Einschränkung im Denkvermögen äußert sich durch wiederkehrende Grübeleien, Selbstzweifel und Ängste. Ein eingeschränktes Entscheidungsvermögen zeichnet sich dadurch aus, dass Betroffene sich häufig nicht in der Lage sehen, sonst selbstverständliche Alltagsaufgaben und -aktivitäten zu bewältigen, weil sie sich nicht auf die äußeren Ansprüche konzentrieren können.
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen: Der Verlust des Selbstwertgefühls bezieht sich auf die selbstverständliche Gewissheit bezüglich bisheriger Kompetenzen, z.B. im Beruf, in sozialen Kontakten, in Freizeitaktivitäten oder in der Haushaltsführung. Dabei ist typisch, dass von dieser Einschränkung auch Patienten betroffen sind, die außerhalb einer depressiven Episode ein stabiles Selbstwertgefühl haben.
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit.
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven: Die Zukunftserwartungen der Betroffenen sind unrealistisch negativ und pessimistisch verzerrt, sodass viele Patienten für sich die Überzeugung gewonnen haben, dass ihre depressive Störung sich nicht mehr bessern werde. Dies führt für Betroffene zu der Überzeugung, dass ihre Lebenssituation aussichtslos sei.
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen.
- Schlafstörungen: Sie äußern sich am häufigsten in Form von Schlaflosigkeit; typischerweise treten Ein- und Durchschlafstörungen sowie Früherwachen auf.
- Verminderter Appetit: Im Rahmen einer depressiven Episode ist häufig der Appetit stark vermindert, was zu erheblichem Gewichtsverlust führen kann.

Eine depressive Episode ist durch eine sehr hohe Variabilität und patientenindividuelle Ausprägung ihrer Haupt- und Zusatzsymptome gekennzeichnet. Zu ihrer Klassifikation ist daher sowohl die aktuell auftretende Symptomatik als auch ihr bisheriger Verlauf zu berücksichtigen (2), um den Erkrankungszustand eines Patienten zutreffend zu erfassen.

Die jeweilige Ausprägung mehrerer oder aller Einzelsymptome einer depressiven Episode kann nach der sogenannten Netzwerktheorie als ein zusammenhängender dynamischer Symptomkomplex von sich gegenseitig beeinflussenden, verstärkenden oder abschwächenden Einzelsymptomen verstanden werden (3, 4).

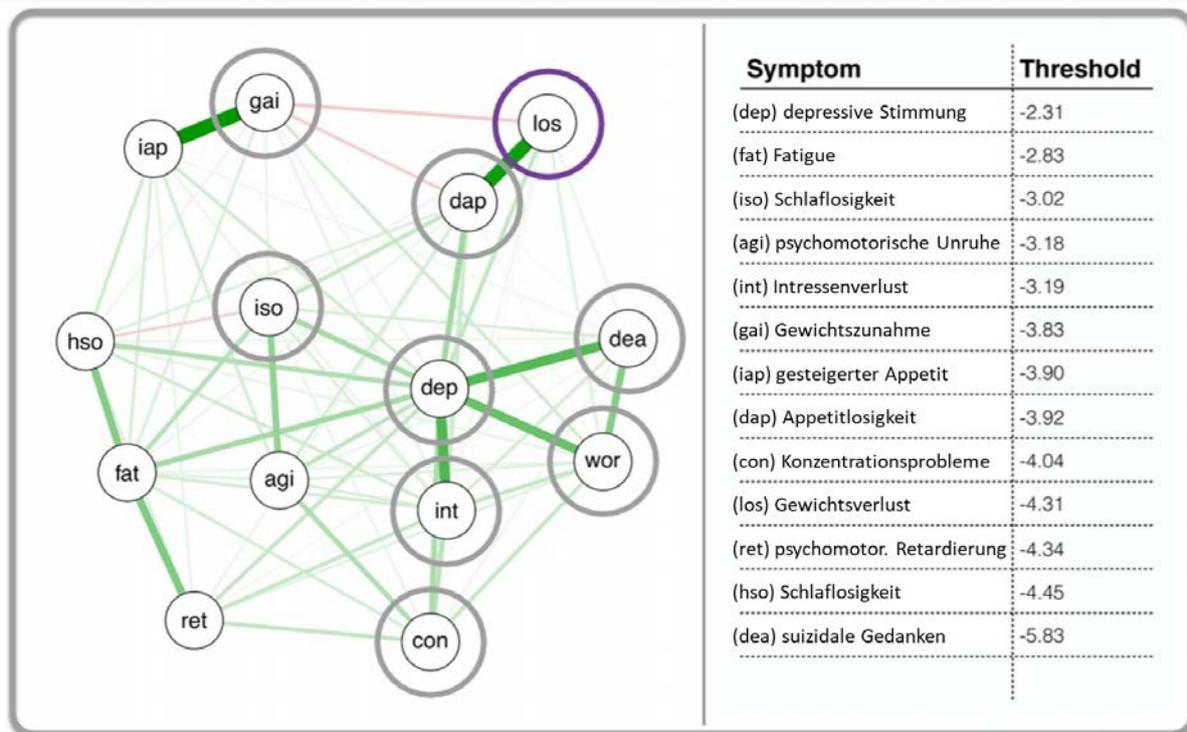
Die Netzwerktheorie geht davon aus, dass die Depression (wie auch andere psychiatrische Erkrankungsbilder) beschrieben werden kann, als komplexes System miteinander verwobener Einzelsymptome (5). Die patientenindividuellen Ausprägungen der Einzelsymptome einer depressiven Episode stellen danach nicht determinierte Auswirkungen einer eindeutig zuordenbaren kausalen Erkrankungsursache dar, wie dies in vielen anderen Indikationen (z.B. in der Infektiologie) gegeben ist (6).

Aus der Beobachtung depressiver Störungen ergibt sich, dass ihre einzelnen Symptome sich gegenseitig bedingen, dass also das Auftreten eines Symptoms die Beobachtbarkeit bestimmter weiterer Symptome begünstigen kann (3). Abbildung 3-1 zeigt die Verknüpfungen zwischen einzelnen depressiven Symptomen nach Cramer (2016), welche stärker oder weniger stark, je nach Stärke ihrer Verknüpfung untereinander, ausgeprägt sind. In dieses Netzwerkmodell gehen die 14 Symptome eines Erhebungsinstruments ein, die für die Beschreibung einer Major Depression nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III (DSM-III; engl. für Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen) geeignet sind.

Je zentraler ein Symptom im Netzwerk räumlich angeordnet ist, desto mehr Verknüpfungen bestehen zu anderen Symptomen. Die depressive Stimmung steht im Zentrum der Grafik und ist im Komplex mit allen Einzelsymptomen verbunden: Dies bedeutet, dass die depressive Stimmung sich auf sehr viele weitere Einzelsymptome einer Depression auswirkt, aber ihrerseits auch von den anderen Symptomen beeinflusst wird: Starke Verknüpfungen zeigen sich insbesondere zwischen depressiver Stimmung (dep) und Interessenverlust (int), sowie depressiver Stimmung und dem Gefühl von Wertlosigkeit (wor) sowie suizidaler Gedanken (dea).

Die Summe der Verknüpfungen eines Einzelsymptoms bestimmen das Maß der Aktivierung, die zu einem gegebenen Zeitpunkt auf dieses Einzelsymptom von anderen Symptomen ausgeübt wird.

Das Konzept dynamischer Netzwerke beschreibt für jedes Einzelsymptom ferner einen numerischen Schwellwert. Diese Schwellwerte definieren demnach ein relatives Maß für ein einzelnes Symptom, aktiviert - also für den jeweiligen Patienten spürbar ausgeprägt - zu sein. Das Auftreten jedes einzelnen Symptoms bei einem Patienten ergibt sich somit zu jedem gegebenen Zeitpunkt durch die Differenz seiner Aktivierung aus der Verknüpfung mit anderen auftretenden Symptomen und dem zuletzt genannten spezifischen Schwellwert (3).



Quelle: modifiziert nach (3)

Abbildung 3-1: Verknüpfungen einzelner depressiver Symptome einer Netzwerkanalyse

Die Netzwerktheorie trägt daher zum einen zu Erkenntnissen über die relativ höhere Bedeutung bestimmter Einzelsymptome gegenüber anderen Einzelsymptomen des betrachteten Erkrankungsbildes bei, da diese Einzelsymptome besonders viele und/oder besonders starke Verbindungen zu weiteren Symptomen aufweisen (7).

Zum anderen erlaubt dieser Ansatz, die Dynamik der Ausprägung und gegenseitigen Einflussnahme auftretender depressiver Einzelsymptome im Zeitverlauf detailliert zu analysieren. Dies stellt eine bedeutsame neue und zusätzliche Information gegenüber der etablierten Betrachtungsweise dar, nach der die Anzahl auftretender Einzelsymptome addiert werden, um daraus summarisch die Schwere der auftretenden depressive Episode zu bestimmen (3, 8, 9).

Ursachen für die Entstehung einer Major Depression

Die Entstehung einer Major Depression ist aus neurobiologischer Sicht derzeit noch nicht vollumfänglich verstanden (2). Anhand von Populationsstudien kann eine genetische Disposition Betroffener, ebenso wie der Nachweis von familiärer Häufung bei der Entwicklung depressiver Erkrankungen belegt werden. Zudem kann der Einfluss adverser sozialer und umweltbezogener Lebensumstände, wie auch körperlich bedingter auslösender Faktoren (z.B. Krankheit oder hormonelle Umstellung) zu dem Auftreten der Erkrankung führen. Untersuchungen einer Meta-Analyse haben ergeben, dass genetische Faktoren zu etwa einem Drittel die Entstehung einer Depression erklären können und die Vielfalt persönlicher Lebenserfahrungen zu etwa zwei Dritteln als maßgeblich auslösende Faktoren der Entstehung der Erkrankung zuzuordnen sind (10). Vor diesem Hintergrund geht das Vulnerabilitäts-Stress-Modell zur Analyse der Pathogenese einer Depression ebenfalls von dem multifaktoriellen Zusammenspiel auslösender Faktoren aus (11, 12).

Aus klinischer Sicht lassen sich bei den Betroffenen neben Störungen des Neurotransmitter-Haushalts auch Veränderungen von solchen Gehirnstrukturen und -aktivitäten nachweisen, die der Verarbeitung von Emotionen sowie der Handlungssteuerung dienen. Dazu gehören Gehirnstrukturen wie beispielsweise der präfrontale Cortex, der Hippocampus, die Amygdala, Nucleus accumbens sowie Insula (13-15). Diese Veränderungen werden in Zusammenhang gebracht, mit dem Einfluss externer Stressfaktoren, die die Zytoarchitektur, also die strukturelle Zusammensetzung dieser Gehirnareale, aufgrund veränderter neuronaler Plastizität beeinflussen (14).

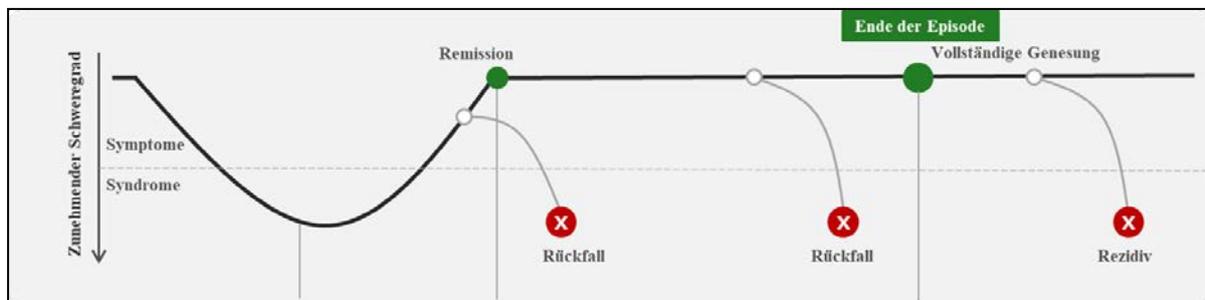
Die neuronale Plastizität beschreibt die Eigenschaft von Synapsen, Nervenzellen sowie Hirnarealen, sich in Abhängigkeit ihrer willkürlichen wie unwillkürlichen Verwendung in der Ausprägung ihres strukturellen Aufbaus zu verändern (16). Eine grundlegende Bedeutung der neuronalen Plastizität mit ihrer Wirkung auf die Zytoarchitektur – also die Größe, Anordnung, Dichte und Form vorhandener Zellen in Gehirnarealen - kann daher auch für das Krankheitsbild der Major Depression angenommen werden (13-15, 17).

Natürlicher Verlauf einer depressiven Episode

Die Erkrankung verläuft in (wiederkehrenden) depressiven Episoden mit unterschiedlicher Dauer von einigen Wochen bis zu mehreren Monaten u.U. bis zu Jahren (2). Dabei zeigt sich eine große interindividuelle Variabilität der auftretenden depressiven Symptomatik.

Obwohl also der Verlauf jeder depressiven Episode eines Patienten in der Ausprägung seiner Symptomatik sehr uneinheitlich ist, folgt er jedoch einem gemeinsamen Schema über die Zeit. So kann auch bei einem unbehandelten Verlauf einer depressiven Episode nach einer temporär zunehmenden Schwere der depressiven Symptomatik im Idealfall eine Verbesserung eintreten. Die Dauer einer einzelnen depressiven Episode hält in ihrer akuten Phase bei unbehandelten Patienten circa sechs bis acht Monate an. Bei pharmakologisch behandelten Patienten dauert die akute Phase dagegen etwa vier Monate an (2). Bei einer Dauer einer depressiven Episode von mehr als zwei Jahren wird von ihrer Chronifizierung gesprochen.

Die folgende Abbildung 3-2 gibt einen grundsätzlichen Überblick über den Verlauf depressiver Episoden.



Quelle: in Anlehnung an (2)

Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf der depressiven Episode mit akuter Suizidalität

Der Verlauf einer depressiven Episode wird danach differenziert, wie lange sie anhält, ob eine vollständige Remission erreicht werden konnte, sowie wann bzw. ob ein Rezidiv auftritt. Als Remission wird dabei die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes oder zu mindestens eines weitgehend symptomfreien Zustands bezeichnet. Tritt vor oder zeitlich relativ kurz nach Erreichen der Remission die depressive Symptomatik erneut auf, spricht man von einem Rückfall (engl. Relapse). Bleibt der Patient nach der Remission für einen Zeitraum von etwa sechs Monaten dagegen symptomfrei, spricht man von vollständiger Genesung. Ein zeitlich späteres Wiederauftreten einer erneuten depressiven Episode wird als Rezidiv bezeichnet (2).

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) von 2015 zur unipolaren Depression differenziert die Begriffe des Rückfalls und des Rezidivs maßgeblich nach dem Zeitpunkt, an dem die depressive Symptomatik nach eingetretener Remission erneut auftritt. Dem liegt die Hypothese zugrunde, dass eine Verbesserung der Symptomatik bereits bei Patienten beobachtbar wird, bevor die Pathophysiologie, i.S. der krankheitsauslösenden Veränderungen neurologischer Strukturen, organisch aufgehoben wird.

In Bezug auf die Dauer einer depressiven Episode bis zum Eintritt ihrer Remission verweist die Gesundheitsberichterstattung des Bundes auf mögliche Unschärfen in bestehenden Datenerhebungen, die sich u.a. aus der Verwendung unterschiedlicher Erhebungsinstrumente ergeben können. Danach unterliegt die Dauer depressiver Episoden großen Schwankungen und liegt bei etwa 50% aller Episoden unter zwölf Wochen, bei etwa 25% der Fälle bei drei bis sechs Monaten und dauert bei 22% der Episoden mehr als ein Jahr an (11). Noch etwa 20% der an einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode erkrankten Patienten zeigen, trotz antidepressiver Behandlung, auch nach zwei Jahren noch die charakteristischen Symptome ihrer Erkrankung (18).

Das Risiko für das Auftreten von Rezidiven der Erkrankung, also das wiederholte Auftreten einer depressiven Episode, muss als sehr hoch bezeichnet werden: Bei 50% bis 75% der Patienten kommt es zu Rezidiven, wobei zwischen den jeweiligen depressiven Episoden länger andauernde Zeiträume ohne Krankheitssymptomatik bestehen können. So erleiden im Verlauf von 20 Jahren Betroffene durchschnittlich fünf bis sechs depressive Episoden (11). Die Rezidivrate zunächst erfolgreich behandelter Patienten liegt bei etwa 30% bis 40% innerhalb eines Jahres sowie bei etwa 40% bis 50% innerhalb von zwei Jahren nach Remission (2).

Verlauf einer depressiven Episode bei therapieresistenter Depression

Trotz vielfältiger Therapieoptionen, die derzeit für die Behandlung einer depressiven Episode zur Verfügung stehen, spricht ein relevanter Anteil an Patienten nicht oder nur unzureichend auf diese Behandlung an, obwohl die Behandlung unter angemessener Dosierung über eine ausreichend lange Dauer erfolgt und eine gute Mitarbeit und Therapietreue besteht. In diesem Zusammenhang hat das US-amerikanische National Institute of Mental Health eine umfassende prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener, sequentiell angewandter Behandlungsformen bei mittelgradigen bis schweren depressiven Episoden finanziert und durchgeführt – die sogenannte STAR*D Studie. Die Studie zeigt, dass mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer Remission sinkt, und ferner das Risiko eines Rückfalls steigt. Während die Remissionsraten der ersten beiden Behandlungsversuche vergleichbar sind (etwa 37% unter dem ersten Behandlungsversuch und 31% unter dem zweiten Behandlungsversuch), sinkt die Remissionsrate nach einem zweiten fehlgeschlagenen Therapieversuch deutlich, mit etwa 14% unter dem dritten Behandlungsversuch und 13% unter dem vierten Behandlungsversuch (19).

Das Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei adäquat verabreichte Therapien mit Antidepressiva im Rahmen einer depressiven Episode wird von der medizinischen Fachwelt und regulatorischen Behörden als TRD bezeichnet (20). In der Literatur wird das Nicht-Ansprechen auf eine Therapie häufig definiert, als Verbesserung der depressiven Symptomatik um weniger als 25% im Vergleich zum Ausgangswert (21).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung depressiver Episoden finden aktuell zwei Klassifikationssysteme Anwendung:

- International Classification of Disease (ICD-10; engl. für Internationale statistische Klassifikation der Krankheit und verwandter Gesundheitsprobleme) und
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V; engl. für Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)

ICD-10

Entsprechend der Ausprägung der patientenindividuellen Symptomatik differenziert die ICD-10 Klassifikation zum einen nach dem Schweregrad der aktuell betrachteten depressiven Episode, wenn die Symptome mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen beobachtet werden. Dabei richtet sich der Schweregrad nach der Anzahl der oben beschriebenen Haupt- und Zusatzsymptome. Die ICD-10 Klassifikation unterscheidet eine leichte, eine mittelgradige und eine schwere depressive Episode (mit und ohne psychotische Symptome) (2):

- Leichte depressive Episode: Es treten zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome auf.
- Mittelgradige depressive Episode: Es treten zwei Haupt- und drei bis vier Zusatzsymptome auf.
- Schwere depressive Episode: Es treten alle drei Haupt- und mindestens vier Zusatzsymptome auf.

Das ICD-10 Klassifikationssystem differenziert weiterhin danach, ob es sich bei der aktuellen depressiven Episode um eine erstmalige Erkrankung (F32.x) handelt, oder ob die Patienten unter einer erneut auftretenden, rezidivierenden depressiven Episode (F33.x) leiden. Die für depressive Episoden relevante ICD-10 Kodierungen zeigt Tabelle 3-1 (22).

Tabelle 3-1: ICD-10 Kodierung der depressiven Episoden

ICD-10 Kodierung	Beschreibung
F32.x	Depressive Episode
F32.0*	Leichte depressive Episode
F32.1	Mittelgradige depressive Episode
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F32.8*	Sonstige depressive Episoden
F32.9*	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F33.x	Rezidivierende depressive Störung
F33.0*	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen

ICD-10 Kodierung	Beschreibung
F33.4*	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert
F33.8*	Sonstige rezidivierende depressive Störungen
F33.9*	Rezidivierende depressive Störungen, nicht näher bezeichnet
<p>*ausgegraute ICD-10 Codes sind relevant für die Klassifikation der depressiven Episode, sind jedoch nicht relevant für das AWG im vorliegenden Dossier</p> <p>ICD-10: International Classification of Disease (engl. für Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)</p>	

In der Versorgungslandschaft in Deutschland erfolgt die Diagnose von Patienten, die an einer Major Depression leiden, nach oben dargestellter Definition, gemäß ICD-10.

Zur Abbildung der TRD stehen in Deutschland keine spezifischen ICD-10 Kodierungen zur Verfügung. Daher wird erwartet, dass die Patienten, die von dem in diesem Dossier betrachteten Anwendungsgebiet umfasst sind, in der Behandlungspraxis im Regelfall mit einer der nachfolgenden ICD-10 Kodierungen erfasst werden: F32.1, F32.2., F32.3, F33.1, F33.2, F33.3.

DSM-V

Neben dem ICD-10 Klassifikationssystem existiert das eigenständige DSM-V Klassifikationssystem, welches in den USA entwickelt wurde und spezifisch der Definition und Diagnostik psychischer Erkrankungen dient.

Die folgende Definition liegt dabei einer Major Depressive Disorder (MDD) gemäß DSM-V zu Grunde (12). Es müssen danach mindestens fünf der nachfolgend genannten Einzelsymptome über einen Zeitraum aufgetreten sein. Davon muss mindestens eines der beiden erst genannten Symptome (1) oder (2) der folgenden Liste aufgetreten sein:

- 1) depressive Verstimmung oder
- 2) Verlust an Interesse oder Freude, und:
 - depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages,
 - deutlich vermindertes Interesse oder Freude an (fast) allen Aktivitäten, an fast allen Tagen,
 - deutlicher Gewichts-/Appetitverlust oder Gewichtszunahme/Appetitsteigerung,
 - Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf an fast allen Tagen,
 - psychomotorische Unruhe/Verlangsamung an fast allen Tagen,
 - Müdigkeit/Energieverlust an fast allen Tagen,
 - Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld an fast allen Tagen,
 - Konzentrations- und Entscheidungsprobleme an fast allen Tagen,
 - wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung des Suizids.

Die MDD ist abzugrenzen von der Minor Depressive Disorder, die durch eine geringere Anzahl auftretender depressiver Symptome über einen kürzeren Zeitraum gekennzeichnet ist.

Die MDD wird innerhalb des DSM-V Klassifikationssystems weiterhin nach der Schwere der depressiven Symptomatik in einen leichten, mittelgradigen oder schweren Erkrankungsgrad unterschieden, ferner nach dem Vorliegen psychotischer Symptome sowie danach, ob sie den Charakter rezidivierender depressiver Episoden hat, oder nicht. Zusätzlich erlaubt das DSM-V Klassifikationssystem bei der Diagnosestellung den Grad der Remission einer MDD zu kodieren (2).

Das DSM-V Klassifikationssystem findet umfangreiche Anwendung in der klinischen Forschung zu psychischen Erkrankungen.

Zusammenfassend sind die beiden Systeme grundlegend ähnlich strukturiert, weisen jedoch aufgrund ihrer unterschiedlichen inhaltlichen Ausrichtung Differenzen hinsichtlich der Detaillierungstiefe zur Klassifikation affektiver Störungen und damit depressiver Episoden auf. In dem vorliegenden Studienprogramm erfolgte ein Einschluss der Patienten nach den Kriterien des DSM-V Systems.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

In Bezug auf die Behandlung depressiver Episoden bei älteren Menschen mit oralen Antidepressiva ist zu berücksichtigen, dass die Latenzzeit bis zum Wirkeintritt des Medikaments gegenüber jüngeren Erwachsenen verlängert ist.

Es wird von einer Wirklatenz von bis zu sechs Wochen bei älteren Menschen gegenüber bis zu vier Wochen bei jüngeren Erwachsenen ausgegangen. Auch gilt für ältere Menschen die Empfehlung, dass zur Vermeidung möglicher Wechsel- und Nebenwirkungen Antidepressiva vorsichtig auftitriert werden sollten (2).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet A dieses Dokuments betrachtet eine bedeutsame Untergruppe von Patienten mit einer depressiven Episode: Die TRD (2, 20), bei der Behandlungsversuche der aktuellen depressiven Symptomatik keine bzw. keine wesentliche Verbesserung gezeigt haben.

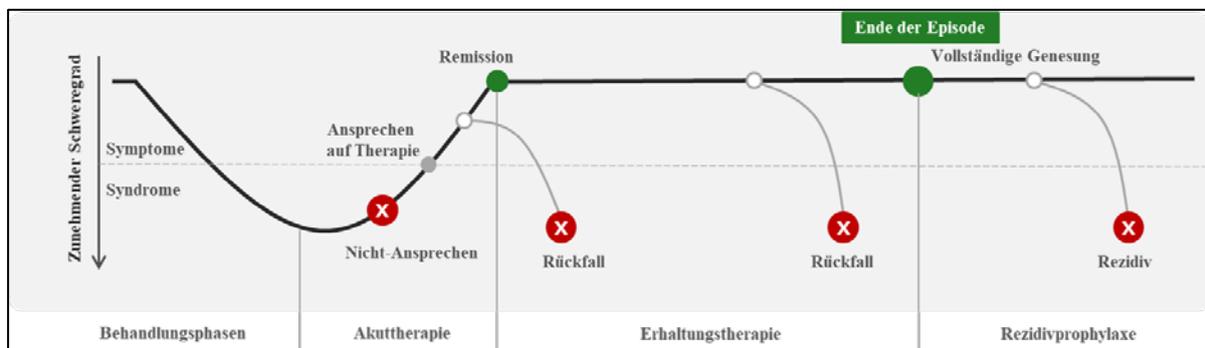
Diese Patienten leiden zum einen über Wochen und Monate, u.U. bis zu Jahren, unter ihrer depressiven Symptomatik, die sich typischerweise in mehreren depressiven Episoden ausprägt; zum anderen entsteht eine zunehmende Gefahr, dass weitere Behandlungsversuche keinen Erfolg zeigen und für den betroffenen Patienten eine Chronifizierung seiner aktuell erlebten depressiven Episode eintreten oder eine verbleibende Restsymptomatik mit möglichen späteren Rezidiven auftreten kann.

Die Zielpopulation stellen somit Erwachsene mit einer Major Depression dar, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit Antidepressiva nicht angesprochen haben (23).

Therapieziele der Behandlung der TRD

Sowohl die medizinische Fachwelt als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der G-BA greifen die oben dargestellte Struktur des Krankheitsverlaufs einer depressiven Episode und die ihm zugeordneten Behandlungsphasen auf und definieren daher das Erreichen der Remission als zentrales Ziel einer möglichst nachhaltigen Depressionsbehandlung (2, 19, 24, 25).

Die DGPPN Leitlinie setzt die Verminderung der depressiven Symptomatik bis zum Erreichen einer vollständigen Remission an die oberste Stelle der allgemeinen Behandlungsziele bei Patienten mit depressiven Störungen. Der zeitliche Behandlungsabschnitt bis zu dem erstmaligen Erreichen der Remission wird als Akuttherapie bezeichnet. Im Rahmen der Akuttherapie soll der Leidensdruck des Patienten gelindert, die Symptome der aktuellen depressiven Episode behandelt und die möglichst weitgehende Remission der depressiven Episode erreicht sowie die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit wiederhergestellt werden. Mit dem Erreichen der Remission schließt sich die Erhaltungstherapie an, in der der Zustand des Patienten derart stabilisiert werden soll, dass der wiederhergestellte Funktionszustand des Patienten aufrechterhalten werden und ein Rückfall vermieden werden kann. Die Rezidivprophylaxe hat darauffolgend das Ziel, das Auftreten einer erneuten depressiven Episode langfristig zu verhindern (2), da ein solcher Verlauf regelhaft mit einer Zunahme der Symptomatik und dem hohen Risiko einer Chronifizierung der Erkrankung einhergeht (Abbildung 3-3).



Quelle: in Anlehnung an (2)

Abbildung 3-3: Behandlungsphasen der TRD

TRD: Therapieresistente Major Depression

Das Ziel einer schnellen Remission in der aktuellen depressiven Episode ist als übergeordnetes Ziel definiert, da gerade die frühzeitige Remission mit einem anhaltenden Therapieerfolg assoziiert ist (26). Dieses Therapieziel besitzt Gültigkeit für depressive Episoden aller Schweregrade und ist unabhängig von der Anzahl und Art vorangegangener Therapieversuche. Daher leiten sich die Therapieziele zur Behandlung der TRD aus diesen allgemeinen Behandlungszielen einer depressiven Episode ab.

Patienten mit einer TRD weisen häufig einen langanhaltenden Leidensdruck auf, der im Regelfall durch mehrere zeitlich andauernde und schwer verlaufende rezidivierende depressive Episoden geprägt ist. Sie bedürfen daher einer dringenden Symptomkontrolle, i.S. einer schnellen Verbesserung der depressiven Symptomatik und einer schnellen vollständigen oder weitgehenden Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes, i.S. einer Remission sowie der Aufrechterhaltung dieser Remission. Denn TRD Patienten haben im Regelfall bereits mehrere erfolglose Therapieversuche in der aktuellen - wie gegebenenfalls auch in mehreren vorausgegangenen - Episoden erlebt. Daher ist ein möglichst schnelles Erreichen einer Remission mit einer möglichst hohen Erfolgswahrscheinlichkeit so bedeutsam, um die Mitarbeit und Compliance dieser Patienten zu erhalten, ihren Leidensdruck zu beenden und so die Wahrscheinlichkeit weiterer Rezidive zu verringern.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Verfügbarer Therapiestandard für TRD

Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Gemäß DGPPN Leitlinie stehen für die medikamentöse Behandlung depressiver Episoden in Deutschland derzeit etwa 30 unterschiedliche Antidepressiva der folgenden Substanzklassen zur Verfügung (2):

- Tri- (und tetra-)zyklische Antidepressiva (TZA) bzw. nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren
- Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten
- Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
- Melatonin-Rezeptor-Agonisten und Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten

Allen Vertretern der genannten Medikamentenklassen ist gemeinsam, dass ihre Wirkung primär direkt oder indirekt der Konzentrationserhöhung von Serotonin- und/ oder Noradrenalin am synaptischen Spalt dient. Die pharmakologische Behandlung depressiver Episoden folgt heute der allgemein akzeptierten Monoaminhypothese, die davon ausgeht, dass ein veränderter Monoaminhaushalt im zentralen Nervensystem den Haupteinflussfaktor für die Entwicklung affektiver Störungen allgemein sowie im Besonderen auch depressiver Episoden darstellt (27).

Die aktuell verfügbaren pharmakologischen Therapieansätze wirken daher hauptsächlich auf die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin sowie auch auf Dopamin. Aufgrund der heute beobachteten Wirklatenz von bis zu sechs Wochen und dem hohen Anteil an Patienten, die nicht auf die aktuell verfügbaren Antidepressiva ansprechen, kann angenommen werden, dass dieses Therapiekonzept zur Behandlung der Depression unzureichend ist (15).

Darüber hinaus führt die DGPPN Leitlinie nichtklassifizierte Antidepressiva (Trazodon) und Lithiumsalze, Phytopharmaka (Johanniskraut) sowie weitere Medikamente, wie Benzodiazepine und Antipsychotika zur Monotherapie oder adjuvanten Therapie auf (2).

Im Falle des Nicht-Ansprechens auf eine ausreichend lang verordnete und adäquat dosierte Antidepressiva-Therapie empfiehlt die DGPPN Leitlinie folgende alternative pharmakologische Therapieoptionen (2):

- Switching, d.h. der Wechsel eines Antidepressivums auf ein anderes Antidepressivum in der Monotherapie.
- Kombination, d.h. die Verstärkung der unzureichenden antidepressiven Wirkung des bestehenden Antidepressivums durch die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums (unter Beachtung der jeweiligen Zulassung der verwendeten Antidepressiva).
- Augmentation, d.h. die Verstärkung der unzureichenden antidepressiven Wirkung des bestehenden Antidepressivums durch die zusätzliche Gabe einer Substanz, die selbst kein Antidepressivum ist (z.B. ein Antipsychotikum oder Lithium).

Gemäß DGPPN Leitlinie kann sich der Wechsel eines Antidepressivums auf ein anderes Antidepressivum grundsätzlich auf dieselbe oder eine andere Substanzklasse beziehen. Überwiegend wird beim Switching ein Substanzklassenwechsel empfohlen, wobei es hierzu lediglich eine limitierte Evidenzlage gibt. Im Vergleich zur Kombinations- und Augmentationstherapie ermöglicht der Wechsel einer Antidepressiva-Monotherapie eine bessere Adhärenz durch ein einfacheres Einnahmeschema sowie ein geringeres Risiko für Neben- und Wechselwirkungen (2).

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass bestimmte Antidepressiva-Kombinationen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie die zusätzliche Gabe von Mianserin oder Mirtazapin zu SSRI bzw. SNRI (Venlafaxin) oder TZA zu therapeutischen Erfolgen führen. Bei der Anwendung von Antidepressiva-Kombinationen sind jedoch mögliche Nebenwirkungen und Sicherheitsrisiken zu bedenken, wie z.B. das Serotoninsyndrom oder das Agranulozytoserisiko bei Mianserin (2).

Die Wirksamkeit einer Augmentation mit Lithium ist gut untersucht und belegt. Die Anwendung einer Lithiumaugmentation erfordert jedoch ein engmaschiges und intensives apparatives und laborchemisches Monitoring zur Vermeidung organotoxischer, insbesondere kurz- und langfristiger renaler Nebenwirkungen. Daher ist diese Therapieoption dem hierin ausgebildeten oder erfahrenen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie vorbehalten (2).

Für die Augmentation mit einem Antipsychotikum empfiehlt die DGPPN Leitlinie aufgrund evidenzbasierter positiver Wirksamkeitsnachweise Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin retard, wobei nur Quetiapin retard in Deutschland eine zugelassene Indikation hierfür besitzt. Auch für die Augmentation mit einem Antipsychotikum gilt, dass das Nebenwirkungsrisiko gegenüber einer Antidepressiva-Monotherapie deutlich erhöht ist. Daher sollte diese Therapieoption unter engmaschigem Monitoring der substanztypischen Nebenwirkungen eingesetzt werden (2).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die DGPPN Leitlinie für alle Patienten, die im Rahmen ihrer aktuellen depressiven Episode nicht auf einen ersten oder mehrfachen leitliniengerechten Behandlungsversuch mit oralen Antidepressiva angesprochen haben, Empfehlungen für alternative Behandlungsoptionen enthält. Jedoch kann nicht von einem in sich abgeschlossenen Therapiealgorithmus gesprochen werden, da keine gerichtete Abfolge von Behandlungsalternativen, geordnet nach zeitlichen Kriterien, der Anzahl fehlgeschlagener Therapieversuche oder anderer Strukturmerkmale angegeben wird. Dies ergibt sich aus dem Umstand, dass es gemäß DGPPN Leitlinie zum gegenwärtigen Zeitpunkt grundsätzlich nicht möglich ist, eine verlässliche Prognose zu treffen, welcher Patient von welcher Therapieoption profitieren wird (2).

Diese Aussage wird auch durch die Beobachtungsstudie STAR*D belegt, nach der es zum Zeitpunkt der Wahl der zweiten sowie auch der dritten Therapieoption zur Behandlung der aktuellen depressiven Episode jeweils nicht möglich ist, vorherzusagen, welches alternative oder welches zu kombinierende Medikament den behandelten Patienten in eine Remission bringt (28), oder ob eine Augmentation die erfolversprechendere Therapieoption darstellen würde.

Daher ist es nachvollziehbar, dass die DGPPN Leitlinie keine spezifischen Therapiekonzepte für die medikamentöse Versorgung der Gruppe von Patienten mit TRD vorsehen kann. Die behandelnden Ärzte sind für diese Patienten vielmehr darauf angewiesen (28), über ggf. mehrere Therapieversuche im Behandlungsverlauf mit den Patienten eine erfolgreiche Therapiestrategie zu entwickeln.

Nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Psychotherapeutische Verfahren

Psychotherapeutische Verfahren stellen gemäß DGPPN Leitlinie einen bedeutsamen Bestandteil der Behandlung depressiver Episoden dar. Für Patienten mit TRD weist die DGPPN Leitlinie allerdings auf die derzeit noch unzureichende Datenlage zur Behandlung mit Psychotherapie hin. Die Leitlinie empfiehlt auf dieser Basis, dass Patienten mit TRD eine angemessene Psychotherapie angeboten werden sollte (2).

Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

Als weitere Behandlungsmöglichkeiten beschreibt die DGPPN Leitlinie die Elektrokonvulsionstherapie (EKT), die Wachtherapie (Schlafentzugstherapie), die Lichttherapie, körperliches Training, die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) als nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren (2).

Die EKT ist ein apparatives Verfahren, bei dem durch Applikation von Stromimpulsen über Elektroden auf der Kopfhaut des Patienten ein generalisierter Krampfanfall induziert wird, um hierüber eine antidepressive Wirkung hervorzurufen. Eine Behandlung mit EKT erfolgt unter Kurznarkose, Muskelrelaxation sowie Sauerstoffbeatmung. Die EKT muss daher obligatorisch durch einen qualifizierten Facharzt unter Beteiligung eines Anästhesisten durchgeführt werden und setzt eine vorausgehende umfassende Anamnese, diagnostische Abklärung (z.B. im Rahmen eines kardiologischen Konsils) sowie ein ausführliches Aufklärungsgespräch inklusive schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten oder seiner Angehörigen voraus (29). Eine EKT erfolgt im Regelfall in einer stationären Einrichtung in Therapieserien über einen Zeitraum von mehreren Wochen (2).

Gemäß DGPPN Leitlinie ist die EKT als wirksame Behandlung therapieresistenter und schwerer depressiver Störungen anerkannt und soll bei schweren, vital bedrohlichen oder therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden (2). Die EKT erreicht bei diesen Patienten recht hohe Ansprechraten bei einem raschen Wirkeintritt, die jedoch – wie im Folgenden zusammenfassend dargestellt - auch mit hohen Rückfallraten einhergehen (2).

Als Grundlage der Wirksamkeit zitiert die DGPPN Leitlinie den neurogenerativen Charakter der EKT, d.h. die Stimulation neurotropher hirneigener Prozesse (2), insbesondere die Neubildung und plastische Veränderung von Zellen und Synapsen, als Bausteine der Zytoarchitektur (14). Der Begriff der Zytoarchitektur beschreibt Größe, Anordnung, Dichte und Form vorhandener Zellen in Gehirnarealen und ist Gegenstand neuroanatomischer und neurobiologischer Forschung. Wissenschaftliche Fachartikel dokumentieren die Vorteile der EKT in der Behandlung depressiver Episoden bei therapieresistenter Depression sowie bei schweren depressiven Episoden mit suizidaler Intention (14, 30).

Allerdings werden auch Vorbehalte gegen das Verfahren aus Sicht von vielen Patienten und ihrer Angehörigen beschrieben: Diese können in der Sorge um das Auftreten kognitiver Veränderungen bei den Patienten oder weiteren Komplikationen dieser für Patienten wie Behandler intensiven Therapieform bestehen (30).

Die Rate von erfolgreich mit der EKT behandelten Patienten, die nach Erreichen der Remission innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erleiden, gibt die DGPPN Leitlinie mit einer Bandbreite zwischen 50% bis zu 95% an (2). Diesem erheblichen Rückfallrisiko kann - gemäß einem systematischen Review - die Fortführung der EKT-Therapie (37,7%) oder alternativ die Gabe oraler Antidepressiva (37,2%) entgegenwirken und so jeweils eine Reduktion um ein gutes Drittel erreicht werden (31).

Die Wachtherapie sollte bei der Behandlung depressiver Episoden als Behandlungsoption erwogen werden, wenn ein rasches, dafür kurz anhaltendes Ansprechen therapeutisch gewünscht ist oder eine andere Behandlung ergänzt werden soll (2). Die Lichttherapie soll als Behandlungsalternative bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, in Betracht gezogen werden (2). Körperliches Training hat einen kleinen Effekt in der Behandlung der Depression, daher sollte es Patienten mit depressiver Störung und ohne Kontraindikationen für körperliche Belastungen empfohlen werden (2). Die Evidenz zur Wirksamkeit dieser Therapieoptionen liegt nicht in ausreichendem Maße vor, um sie als Behandlungsstandard empfehlen zu können. Sie können als zusätzliches therapeutisches Angebot eine Rolle spielen.

Die rTMS ist ein Verfahren zur Stimulation kortikaler Neurone durch elektromagnetische Induktion. Die VNS ist eine Technologie zur Gehirnstimulation, bei der ein Schrittmacher mit Verbindung mit dem linken Nervus vagus implantiert wird. Für beide Verfahren liegt, gemäß DGPPN Leitlinie, jedoch keine ausreichende Evidenz vor, um Empfehlungen für ihre allgemeine klinische Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können (2).

Auswirkungen unzureichender Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit TRD

Insbesondere für Patienten mit TRD, die unter überdurchschnittlich lang andauernden depressiven Episoden mit häufig rezidivierendem Charakter leiden, entstehen äußerst belastende Erkrankungs- und Lebenssituationen, die nachfolgend zusammengefasst werden:

- Verlängerte mediane Episodendauer: Patienten mit TRD durchleben im Rahmen ihrer Erkrankung einen besonderen Leidensdruck, da die Dauer ihrer aktuellen depressiven Episode im Median etwa dreimal länger anhält, im Vergleich zu Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die in der betrachteten depressiven Episode auf eine der ersten beiden Therapieversuche angesprochen haben - mit jeweils einer medianen Dauer von 891 Tagen gegenüber 298 Tagen (32).
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit für Rückfall bzw. Rezidiv: Bei Patienten mit TRD ist die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall oder das erneute Auftreten der depressiven Symptomatik erheblich höher, als bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die bereits auf den ersten oder zweiten Therapieversuch angesprochen haben (33):
 - Entsprechend den Ergebnissen der STAR*D Studie erreichen mehr als 80% derjenigen Patienten mit TRD, die auch nach dem dritten Behandlungsversuch ihrer aktuellen depressiven Episode nicht auf die Therapie angesprochen haben, keine Remission (19).
 - Weiteren Ergebnissen der STAR*D Studie zu Folge, erleiden Patienten mit TRD mit einer Wahrscheinlichkeit von 70% bis 80% einen Rückfall bereits innerhalb von sechs Monaten, nach Erreichen einer Remission in ihrer aktuellen depressiven Episode (19).

- Mit der Anzahl fehlgeschlagener Therapieversuche erhöht sich, gemäß einer systematischen Literaturrecherche, das Rückfallrisiko bei Patienten mit TRD nach zwei nicht erfolgreichen Therapieversuchen auf 55,3%, nach dem dritten erfolglosen Behandlungsversuch auf 64,6% sowie nach dem vierten erfolglosen Versuch auf 71,1%. Bei verbleibender Restsymptomatik erhöhen sich die entsprechenden Rückfallraten der Patienten mit TRD weiter auf 67,7%, 76%, bzw. 83,3% (19, 33).
- Die TRD ist also im Zuge höherer verbleibender Restsymptomatik nach Ansprechen auf die Therapie mit deutlich erhöhten Rezidivraten verbunden (34): Eine verbleibende Restsymptomatik einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, definiert als fortbestehende Symptome nach Erreichen der Remission, wie z.B. Müdigkeit, Schlafstörungen, kognitive Probleme, weisen auf ein frühes Rezidiv hin, mit einem medianen Eintreten von 68 Wochen, im Vergleich zu 231 Wochen, für Patienten mit vollständiger Remission (35).
- Die DGPPN Leitlinie beschreibt die Anzahl durchlebter depressiver Episoden, ihre jeweilige Dauer, unvollständige Remission mit Residualsymptomatik sowie auftretende somatische Nebenerkrankungen als Risiken für das erneute Auftreten depressiver Episoden bei betroffenen Patienten: Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nach zweimaliger Erkrankung an einer depressiven Episode erhöht sich für betroffene Patienten demnach auf 70% und liegt nach ihrer dritten depressiven Episode bei 90% (2).
- Erhöhte Inzidenz von Komorbiditäten: Die schwerwiegendere Ausprägung einer TRD gegenüber dem Leidensdruck von Patienten mit einer nicht-therapieresistenten mittelgradigen bis schweren depressiven Episode ist für die betroffenen Patienten mit TRD erheblich (32). So liegen diesbezüglich Datenauswertungen vor, die u.a. die Häufigkeit der Ausprägung von Komorbiditäten beider Patientengruppen vergleichen. Demnach leiden Patienten mit TRD im direkten Vergleich zu Patienten mit einer depressiven Episode (nicht-TRD) häufiger an:
 - Muskel- und Gelenkschmerz (61% gegenüber 36%),
 - Angststörungen und Panikattacken (50% gegenüber 29%),
 - Fatigue (43% gegenüber 23%),
 - Kopfschmerz und Migräne (35% gegenüber 17%),
 - Schlafstörungen (35% gegenüber 17%),
 - Rückenschmerz (25% gegenüber 12%) sowie
 - Übergewicht und Gewichtszunahme (19% gegenüber 10%).
- Verlängerte Verweildauer im stationären Bereich: Nach einer US-amerikanischen Studie werden Patienten mit TRD im direkten Vergleich zu Patienten mit einer depressiven Episode (nicht-TRD) doppelt so häufig in ein Krankenhaus eingewiesen und weisen eine um 36% längere Verweildauer im Krankenhaus auf (36).

- Erhöhte Beeinträchtigung der sozialen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität: Die DGPPN Leitlinie beschreibt eine starke Beeinträchtigung körperlicher und psychischer Befindlichkeit als Folgeerkrankung depressiver Symptomatik (2). Eine aktuelle Auswertung der STAR*D Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit TRD in zugehörigen Parametern, wie Aspekten gesundheitsbezogener Lebensqualität, Produktivität im Berufsleben sowie sozialem Funktionsniveau, signifikant schlechtere Ausprägungen aufweisen als Patienten mit depressiver Episode (nicht-TRD) (37).
- Erhöhtes Auftreten suizidalen Verhaltens: Diese erheblichen Belastungen aus der Bewältigung depressiver Episoden im Lebensverlauf steht bei Patienten mit TRD vermutlich in einem Zusammenhang mit einem beobachteten häufigeren Auftreten suizidalen Verhaltens: Studiendaten, die auch in Deutschland erhoben wurden, belegen in diesem Zusammenhang ein erheblich höheres Risiko für einen Suizidversuch bei Patienten mit TRD im Vergleich zu Patienten mit depressiver Episode (nicht-TRD) (68,5% gegenüber 49%) (38).

Therapeutischer Bedarf für die Behandlung der TRD

Die Grundlage der heute etablierten pharmakologischen Behandlung depressiver Episoden stellt die Monoaminhypothese zur Erklärung der neurobiologischen Pathologie depressiver Erkrankungen dar (27): Depressionen entstehen danach durch bzw. sind mindestens begleitet von einem Mangel an Monoaminen am synaptischen Spalt. Monoamine stellen eine Gruppe von Neurotransmittern und Neuromodulatoren dar, die die Signalübertragung der Erregung zwischen Nervenzellen über den synaptischen Spalt ermöglichen. Die verfügbaren Vertreter heutiger Medikamentenklassen von Antidepressiva entfalten ihre Wirkung daher durch eine direkte oder indirekte Konzentrationserhöhung von Serotonin- und/oder Noradrenalin am synaptischen Spalt (39).

Aufgrund der Wirklatenz von bis zu sechs Wochen und dem Anteil von etwa einem Drittel aller Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die nicht auf die aktuell verfügbaren Antidepressiva ansprechen, wird dieses Therapiekonzept zur Behandlung der Depression in der Fachliteratur als unzulänglich beschrieben (15, 20).

Gerade aus dieser Wirklatenz leitet sich die Zielsetzung ab, weitere Einflussfaktoren für die Erklärung der Krankheitsentstehung zu identifizieren. Denn die zeitliche Diskrepanz des durch die Einnahme von Antidepressiva induzierten Wirkspiegels der Monoamine binnen Minuten und Stunden (Initiation) führt erst nach einigen Wochen zu einem beobachtbaren therapeutischen Effekt auf die depressive Symptomatik (Adaption) (39). Nach diesem Erklärungsmodell erreicht erst die anhaltende Gabe von Antidepressiva in angemessener Dosierung zeitversetzt eine Adaption funktionaler Aktivität kritischer neuronaler Verknüpfungen im Gehirn und damit den gewünschten therapeutischen Effekt. Die Regulation adrenerger und serotonerger Rezeptoren durch Antidepressiva wird daher nicht als ursächlicher Wirkmechanismus für die Reduktion der depressiven Symptomatik aufgefasst, sondern vielmehr als Biomarker für das Eintreten des therapeutischen Effekts (39).

Dieses Modell wirft die Frage nach einem detaillierteren Verständnis der dieser Adaption zu Grunde liegenden molekularen Strukturen auf, die schließlich zu der gewünschten Reduzierung depressiver Symptomatik führen (15, 39): Damit eng verknüpft ist die Frage, ob andere Wirkstoffe diesen antidepressiven Effekt schneller und nachhaltiger herbeiführen können, als die derzeit etablierten Antidepressiva allein.

Vor diesem Hintergrund und dem dargestellten Krankheits- und Behandlungsverlauf depressiver Episoden mit ihren vordringlichen Behandlungszielen lässt sich der therapeutische Bedarf zusammenfassen. Es ergibt sich das folgende Anforderungsprofil an eine neue spezifische Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit TRD, wie er in der Fachliteratur explizit bestätigt wird (40):

- **Schneller Wirkeintritt:** Die Wirklatenz etablierter oraler Antidepressiva wird in der Leitlinie mit einer Zeitdauer von etwa vier Wochen, bei älteren Patienten mit vier bis sechs Wochen angegeben. Ein demgegenüber deutlich schnellerer Wirkeintritt, verbunden mit einer spürbaren Reduktion depressiver Symptomatik ist daher für alle betroffenen Patienten von herausragender Bedeutung.
- **Hohe Ansprechrate:** Etwa ein Drittel der Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode sprechen auf das verordnete orale Antidepressivum nicht an. Gerade für Patienten mit TRD, deren aktuelle mittelgradige bis schwere depressive Episode bereits mit mindestens zwei unterschiedlichen Therapien mit oralen Antidepressiva nicht behandelt werden konnte, ist ein möglichst sicheres Ansprechen auf jede weitere Therapieoption von besonderer Bedeutung. Denn mit jedem gescheiterten Therapieversuch sinkt die Bereitschaft der Patienten, sich für ein weiteres Therapieregime motivieren zu können. In gleichem Maße steigt so die Gefahr für eine Chronifizierung der aktuellen depressiven Episode oder des zeitnahen Auftretens von Rezidiven.
- **Schnelle Remission:** Neben dem zeitlichen Aspekt, wann ein Ansprechen auf die antidepressive Therapie erreicht wird, ist das Ausmaß der Reduzierung depressiver Symptomatik entscheidend für das angestrebte Therapieziel. Es besteht in dem Erreichen der Remission bei einem möglichst großen Anteil der Patienten mit TRD. Obwohl heute etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf das verordnete Antidepressivum ansprechen, erreicht jedoch nur die Hälfte dieser Patienten eine Remission ihrer depressiven Episode. Damit wird der gewünschte Behandlungserfolg nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten erreicht; in einem Behandlungszeitraum zwischen zwei bis zu sechs Wochen (2). Dieses Verhältnis verschlechtert sich im Hinblick auf die betrachtete Zielpopulation. Denn mehr als 80% derjenigen Patienten mit TRD, die auch nach dem dritten Behandlungsversuch ihrer aktuellen depressiven Episode nicht auf die Therapie angesprochen haben, erreichen keine Remission (19).

- Rückfallfreiheit nach Remission: Weiterführend ist die anhaltende Dauer des erreichten Behandlungserfolgs wesentlicher Maßstab für die Bewertung einer nachhaltigen Wirkung jeder Therapieoption zur Behandlung depressiver Episoden. Denn dieses Kriterium dient der Vermeidung eines frühen Rückfalls oder eines späteren Rezidivs. Für Patienten, die unter einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode leiden, benennt die DGPPN Leitlinie das Risiko für einen Rückfall nach erfolgreicher Remission mit 30% bis 40% im ersten Jahr und 40% bis 50% im zweiten Jahr. Für Patienten mit einer TRD erhöht sich das Risiko erneut an einer depressiven Episode zu erkranken über ihre weitere Lebenszeit nach zweimaliger Erkrankung auf 70% sowie 90% nach der dritten depressiven Episode (2). Andere Quellen geben für diese Patienten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer weiteren depressiven Episode innerhalb eines halben Jahres mit 70% bis 80% an (19).
- Nebenwirkungsprofil: Gemäß DGPPN Leitlinie berichten mehr als die Hälfte der behandelten Patienten bei Einnahme oraler Antidepressiva von dem Auftreten teilweise schwerwiegender Nebenwirkungen, was durch das breite Spektrum tangierter somatischer Erkrankungen wie auch vielfältiger potentieller Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, gerade auch bei älteren Patienten, plausibel ist (2). Für die Zielpopulation der Patienten mit TRD, die gemäß der ICD-10 Klassifikation überdurchschnittlich häufig auch an einem somatischen Syndrom und/ oder dem Auftreten psychotischer Symptome leiden, ist der therapeutische Bedarf für eine alternative Therapieoption mit einem anderen Wirkmechanismus und die Lebensqualität weniger belastendem Nebenwirkungsprofil evident.
- Compliance von Patienten: Die Compliance von Patienten mit psychiatrischen Störungen wird in der Literatur insgesamt als relativ niedrig eingeordnet. So kommt eine internationale Meta-Analyse mit einem Betrachtungszeitraum von zehn Jahren zu der Compliance von Patienten, bezüglich der Einnahme ihrer verordneten oralen Antidepressiva zum Zeitpunkt sechs Monate nach Beginn der antidepressiven Therapie, zusammenfassend zu folgenden Ergebnissen: Etwa 50% der Patienten brechen ihre medikamentöse Therapie mit oralen Antidepressiva vorzeitig ab. Diese Abbruchrate stellt sich unabhängig davon ein, ob sich die Patienten in hausärztlicher oder fachärztlich psychiatrischer Betreuung befinden (41). Die Veröffentlichung einer systematischen Literaturrecherche zu mangelnder Adhärenz bei der Behandlung affektiver Störungen geht bei Patienten mit unipolarer Depression von einem Median für nicht-adhärentes Verhalten von 53% aus (42). Als Gründe dafür benennt sie persönliche Einstellungen der Patienten und ihre Kenntnisse und Erfahrungen über den Krankheitsverlauf sowie Nebenwirkungen verschriebener Medikamente (40). Vor dem Hintergrund dieser Größenordnung nicht adhärenenten Verhaltens von Patienten in depressiven Episoden erhält jeder Beitrag, den eine neue Therapieform zur Behandlung insbesondere schwerwiegender Erkrankungsverläufe depressiver Episoden zur Verbesserung der Patienten Compliance leisten kann, hohe Relevanz. Diese Aussage wird als auf Patienten mit TRD übertragbar angesehen, da die Compliance mit der Dauer und Schwere depressiver Episoden negativ korreliert ist.

In Übereinstimmung mit den vorgenannten Ausführungen definiert auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Zielpopulation der Patienten mit TRD den eindeutigen medizinischen Bedarf an neuen Arzneimitteln mit schnellerem Wirkeintritt, höheren Ansprech- und Remissionsraten sowie einem verbesserten Sicherheitsprofil gegenüber den heute verfügbaren Antidepressiva (20).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Esketamin

Esketamin als Glutamat-Rezeptor-Modulator wirkt zum einen regulierend auf die neurotransmittervermittelte Signaltransduktion und zum anderen werden neuroplastische Prozesse hervorgerufen, die neuronale Neuverknüpfung bewirken. Es wird angenommen, dass die synaptische Neuverknüpfung von Nervenzellen im Gehirn das depressionsbedingte Transmitterungleichgewicht korrigiert. Neuere Studienergebnisse zeigen diesen Einfluss glutamatvermittelter Neuroplastizität auf die Pathogenese affektiver Erkrankungen (43-45). Die Glutamatmodulation eröffnet damit einen ergänzenden Wirkmechanismus im Vergleich zu den aktuell zugelassenen antidepressiven Substanzen, da angenommen wird, dass ein Ungleichgewicht zwischen glutamaterger und Gamma-Aminobutric Acid (GABA)erger Neurotransmission für die Entstehung depressiver Episoden verantwortlich bzw. zumindest mitverantwortlich ist (45).

Esketamin, das in Kombination mit einem SSRI oder SNRI verabreicht wird, adressiert die oben genannten Therapieziele in der Behandlung der TRD durch einen frühzeitigeren Beitrag zu einem stärkeren Ansprechen auf das Behandlungsregime und trägt durch ein schnelleres Erreichen der Remission zu einer relevanten Verbesserung der Versorgungssituation dieser Patienten bei:

- Dringende Symptomkontrolle i.S. einer schnellen Verbesserung der depressiven Symptomatik: Esketamin zeichnet sich durch einen besonders schnellen Wirkeintritt aus, der bei einem relevanten Anteil der Patienten bereits nach einem Zeitraum von 24 Stunden beobachtet wird. Dabei berichten viele der mit Esketamin behandelten Patienten von einem spürbaren Rückgang der depressiven Symptomatik bereits vier Stunden nach der ersten Behandlung. Esketamin erreicht damit zu jedem Zeitpunkt der die Therapie einleitenden vier-wöchigen Induktionsphase einen numerisch größeren Anteil auf den Therapiebeginn ansprechender Patienten.
- Schnelle Remission: Esketamin zeigt eine klinisch bedeutsame schnellere Reduktion der depressiven Symptomatik auf ein Niveau, das als weitestgehend symptomfrei bezeichnet werden kann.
- Aufrechterhaltung der Remission: Esketamin ermöglicht eine deutliche Verlängerung der rückfallfreien Zeit und trägt damit zum Beenden der depressiven Episode bei.

- Verbessertes Nebenwirkungsprofil: Während die Behandlung mit etablierten Antidepressiva oft mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität durch anhaltende Neben- und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten einhergeht (2), sind die Nebenwirkungen von Esketamin auf lediglich wenige Stunden unmittelbar nach der Applikation begrenzt. Aufgrund der Pharmakokinetik nach intranasaler Applikation kommt es nach etwa 40 Minuten zum höchsten Plasmaspiegel und damit bereits zu dem höchsten Anstieg möglicher Nebenwirkungen, wie leichter Benommenheit, dissoziativer Wahrnehmungen oder sympathomimetischer Effekte. Anders als unter einer Therapie mit Antidepressiva entsteht somit eine mögliche Einschränkung durch Nebenwirkungen des Präparats nur an den Behandlungstagen, während der antidepressive Effekt auch nach Elimination der Wirksubstanz anhält und sich im Verlauf der Therapie konsolidiert.
- Compliance: Die gängige Applikationsform verfügbarer Antidepressiva besteht allein in der täglichen oralen Einnahme im privaten häuslichen Umfeld, bei oftmals mangelnder Adhärenz der Patienten. Die Applikation von Esketamin erfolgt dagegen immer unter Aufsicht medizinischen Personals. Anstelle täglicher Einnahme ist die Anwendungshäufigkeit abhängig vom Therapiefortschritt zwischen zweimal wöchentlich und einmal alle zwei Wochen. Eine von medizinischem Personal unbenutzte unterbliebene Einnahme von Esketamin ist somit praktisch ausgeschlossen. Die mit Esketamin einhergehende häufigere Besuchsfrequenz einer ärztlichen Praxis erhöht, gerade bei einer gut ausgeprägten Arzt-Patienten-Beziehung (42), die Therapietreue an depressiven Episoden leidender Patienten auch für orale Antidepressiva.

Aus Sicht von Janssen hat die intranasale Applikation von Esketamin, in Kombination mit der Gabe eines SSRI oder SNRI, zusammenfassend das Potential, insbesondere zu der schnell und anhaltend wirksamen Behandlung therapieresistenter mittelgradiger bis schwerer depressiver Episoden einen maßgeblichen Beitrag zu leisten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Vorüberlegung

Janssen Esketamin nur im stationären Bereich ein. Daher wird im Folgenden die Prävalenz der therapieresistenten Depression im Krankenhaus hergeleitet.

Mit der Untersuchung von Steffen et al (2019) liegt erstmals eine Analyse der nach ICD-10 kodierten Depressionsdiagnosen aller gesetzlich Versicherten (über 14 Jahre) in Deutschland vor, die sowohl nach Schweregrad als auch zeitlich differenziert (46). Diese bestverfügbare Evidenz im Bereich der Depressionsepidemiologie wird durch eine Untersuchung von Werner (2021) des Team Gesundheit ergänzt (47), die zum einen die Analyse von Steffen et al (2019) (46), basierend auf einem Datensatz der Betriebskrankenkassen (BKK) unabhängig bestätigt und darüber hinaus untersucht, welche dieser Patienten im Krankenhaus stationär behandelt werden. Den zentralen Baustein zur Bestimmung der Prävalenz von Patienten mit einer therapieresistenten Depression innerhalb einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10) in Deutschland stellt eine Patientenaktenanalyse der LWL Klinik Dortmund unter Leitung von Prof. Assion dar (48).

Da die drei Untersuchungen ausschließlich Patienten in der GKV berücksichtigen, beziehen sich alle im Folgenden gemachten Angaben ausschließlich auf Patienten in der GKV. Damit wird in Tabelle 3-5, die „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ auf Basis der „Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“ hochgerechnet.

Prävalenz – mittelgradig und schwere Depression nach ICD-10 in der GKV

Depression, in all ihren Ausprägungen, ist nicht nur eine äußerst belastende und weit verbreitete, sondern für verschiedenste Leistungserbringer im deutschen Gesundheitssystem relevante Erkrankung (11). Eine der umfänglichsten Untersuchungen zur Epidemiologie der Depression haben Steffen et al. 2019 vorgelegt (46). In ihre Untersuchung gehen Daten von, jahresabhängig, 60,5 bis 62,5 Mio. gesetzlich Versicherter über 14 Jahre ein, die im Untersuchungszeitraum von 2009 bis 2017 mindestens einen Arztkontakt „im Rahmen des vertragsärztlichen Leistungsgeschehen hatten“ (46). Der Anteil der Menschen mit einer Depression in Deutschland wird systematisch unterschätzt, da GKV-Versicherte unter 15 Jahren nicht berücksichtigt werden. Dem gegenüber wird in dieser Untersuchung der Anteil der Menschen mit einer Depression gleichzeitig systematisch überschätzt, da in der Untersuchung ausschließlich Versicherte berücksichtigt werden, die mindestens einen Arztkontakt hatten. Bei der in Tabelle 3-2 dargestellten Hochrechnung der Untersuchung von Steffen et al (2019) auf den Anteil und die Entwicklung von Menschen mit Depression in Deutschland auf die gesamte GKV-Population (ohne Altersbeschränkung), sind diese beiden gegenläufigen Effekte nicht berücksichtigt (46). Beide Effekte dürften in ihrer Summe einen vernachlässigbaren Einfluss auf die dargestellten Anteile haben. Die diesem Dossier zugrundeliegende Population ist von Anteilen der unter 18-jährigen Patienten ohnehin nicht betroffen, da Esketamin nur für Erwachsene zugelassen ist. Dazu kommt, wie die Analysen im Abschnitt „Geschlechts- und Altersspezifische Unterschiede“ zeigen, dass der Anteil von Patienten mit einer diagnostizierten mittelschweren bis schweren depressiven Erkrankung mit „abnehmendem Alter“ kontinuierlich kleiner wird und die Erkrankten unter 15 Jahren damit in der Summe kaum ins Gewicht fallen dürften.

Tabelle 3-2: Prozentualer - und numerischer Anteil depressiver Störungen gemäß ICD-10 an der gesamten GKV-Population der Jahre 2014 bis 2018 nach Steffen et al (2019)

	Alle ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a und Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes	
	% ^b	N ^c	% ^d	N	% ^e	N	%	N
2014	12,68	8.911.288	3,54	2.489.015	1,73	1.213.779	5,27	3.702.794
2015	13,02	9.212.236	3,85	2.720.392	1,79	1.267.455	5,64	3.987.847
2016	13,36	9.540.662	4,15	2.961.970	1,86	1.325.092	6,00	4.287.062
2017	13,68	9.880.397	4,44	3.209.556	1,92	1.384.514	6,36	4.594.070
2018	14,02	10.200.506	4,74	3.452.966	1,98	1.441.376	6,72	4.894.342

	Alle ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a und Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes	
	% ^b	N ^c	% ^d	N	% ^e	N	%	N
<p>a: Steffen et al (2019) haben die ICD-10 Codes: F32.0, F33.0 und F34.1 der leichten dep. Störung, F32.1 und F33.1 der mittelgradig dep. Störung, F32.2, F32.3, F33.2 und F33.3 der schweren dep. Störung und F32.8, F32.9, F33.8, F33.9 und F33.4 den sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten dep. Störungen zugeordnet. In der Tabelle sind unter „Alle“ sämtliche dieser Diagnosekodierungen zusammengefasst</p> <p>b: Die prozentualen Angaben unterscheiden sich von den in Steffen et al (2019) (46). Dort ist der Bezugsrahmen die GKV-Population der über 14-Jährigen und nicht die gesamte GKV-Population. Die Hochrechnungen basieren auf den auf den Seiten des BMG (www.bundesgesundheitsministerium.de) veröffentlichten „Jahresmitteln“ der jeweiligen GKV-Population (z.B. 2014: 70,29 Mio. und 2018: 72,78 Mio.), abzüglich ca. 9 Mio. versicherten Kindern unter 15 Jahr. Die Anzahl Versicherter unter 15 Jahre ergibt sich (näherungsweise) aus den dort veröffentlichten Excel-Tabellen, die für die hier dargestellten Jahreskohorten der Population der unter 15-Jährigen zum Stichtag 1. Juli ermittelt wurden (z.B. 2014: 8,83 Mio. und 2018: 9,42 Mio.).</p> <p>Da Abbildung 4 (46) eine lineare Steigerung nahelegt, wurde eine mittlere jährliche Steigerungsrate von [15,7 (2017) minus 12,5 (2009) dividiert durch 8] 0,4% errechnet und als Steigerungsrate für 2018 angenommen. Kleinere Abweichungen von der Steigerungsrate in der Tabelle gehen darauf zurück, dass zunächst die Anzahl dep. Erkrankter in der gesamten GKV Population errechnet und davon der prozentuale Anteil ermittelt wurden.</p> <p>c: Siehe b</p> <p>d: Grundsätzlich wie b allerdings liegt die mittlere jährliche Steigerungsrate [2,3 (2017) minus 5,1 (2009) dividiert durch 8] bei 0,35%. Die Annahme einer linearen Steigerung wird gestützt durch Steffen et al (2019) Abbildung 7 (46).</p> <p>e: Grundsätzlich wie b allerdings liegt die mittlere jährliche Steigerungsrate [1,6 (2017) minus 2,7 (2009) dividiert durch 8] bei 0,08%. Die Annahme einer linearen Steigerung wird gestützt durch Steffen et al (2019) Abbildung 7 (46).</p>								

Tabelle 3-2 zeigt sowohl den prozentualen als auch den numerischen Anteil depressiver Patienten nach ICD-10 an der GKV-Population in den Jahren 2014 bis 2018. Dieser Zeitraum wird hier dargestellt, da sich die Untersuchung zur Bestimmung des Anteils Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Depression, die stationär im Krankenhaus behandelt werden (47), auf diesen 5-Jahres-Zeitraum bezieht.

In dem hier dargestellten 5-Jahres-Zeitraum kommt es über alle durch Steffen et al (2019) identifizierten ICD-10 Depressionsdiagnosen zu einer Zunahme der Prävalenz von ca. 10% (siehe Tabelle 3-2) (46). Der Anteil mittelgradiger Depressionsdiagnosen (F32.1 und F33.1) nimmt dabei mit ca. 34% überproportional stark zu. Der Anteil schwerer Depressionsdiagnosen (F32.2, F32.3, F33.2 und F33.3) nimmt mit ca. 15% in diesem 5-Jahres-Zeitraum ebenfalls deutlich stärker zu als der „Gruppenmittelwert“ aller Depressionsdiagnosen nach ICD-10, der in diesem Zeitraum um 10% steigt. Wie Steffen et al (2019) in ihrer Untersuchung ausführlich diskutieren, sind die größeren Steigerungsraten im Bereich der mittelgradigen und schweren Diagnosen zu einem Großteil das Resultat spezifischerer Kodierung, d.h. der Anteil sonstiger bzw. nicht näher bezeichneten depressiven Störungen (F32.8, F32.9, F33.8, F33.9 und F33.4) wird im Untersuchungszeitraum von 2009 mit ca. 63% bis 2017 mit ca. 42% kontinuierlich kleiner (46).

Prävalenz – mittelgradig und schwere Depression Erwachsener nach ICD-10 in der GKV

Um die Patienten mit einer therapieresistenten Depression einzugrenzen, wird in diesem Abschnitt der Anteil Erwachsener mit einer Depression, d.h. Patienten 18 Jahre und älter, an der (gesamten) GKV Population dargestellt. Dazu werden die Daten von Steffen et al (2019) den Daten von Werner (2021) des Team Gesundheit gegenübergestellt (46, 47). Diese Gegenüberstellung zeigt, dass auf Grundlage beider Datensätze die Prävalenz von Menschen mit einer Depression in Deutschland valide abzuleiten ist. Im nächsten Abschnitt (Tabelle 3-4) werden weitergehende Analysen aus Werner (2021) dargestellt, um den Anteil von Menschen mit einer mittelgradigen und schweren depressiven Erkrankung zu bestimmen, die in Deutschland stationär im Krankenhaus behandelt werden (47).

Die Untersuchung von Steffen et al (2019) (46) basiert auf einem Datensatz aller gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, die Untersuchung von Werner (2021) (47) auf einem Subsample dieses Datensatzes gesetzlich Versicherter in den Betriebskrankenkassen (BKK). Das BKK Sample umfasst in jeder Jahreskohorte (2014-2018) ca. 5 Mio. Versicherte aller Alterskohorten und ca. 4,2 Mio. erwachsene Versicherte (47). Eine Gegenüberstellung der Alterskohorten und des Geschlechterverhältnisses des BKK Datensatzes im Vergleich zur Gesamtkohorte der GKV in Deutschland im Jahr 2018 durch Werner (2021), zeigt, dass das BKK Sample keine systematischen Unterschiede zur Gesamtkohorte aufweist (47). In letzter Konsequenz ist auch die Vergleichbarkeit der in Tabelle 3-3 dargestellten Ergebnisse ein Beleg für die Vergleichbarkeit und hohe Qualität der zugrunde liegenden Daten der beiden Untersuchungen.

Tabelle 3-3: Prozentualer Anteil ICD-10 Depressionsdiagnosen Erwachsener der Jahre 2014 bis 2018 in der GKV-Population nach Steffen et al (2019) im Vergleich zu einem BKK Subsample (Werner, 2021)

	Alle ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a und Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes	
	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c
2014	12,24%	11,43%	3,42%	3,11%	1,67%	1,80%	5,08%	4,92%
2015	12,57%	11,77%	3,71%	3,36%	1,73%	1,87%	5,44%	5,24%
2016	12,90%	12,07%	4,01%	3,80%	1,79%	1,96%	5,80%	5,76%
2017	13,22%	12,47%	4,29%	4,16%	1,85%	2,03%	6,15%	6,19%
2018	13,55%	12,63%	4,59%	4,34%	1,92%	2,07%	6,50%	6,41%

	Alle ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittlere ^a und Schwere ^a ICD-10 Dep. Codes	
	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c	Steffen et al (2019) ^b	Werner (2021) ^c
<p>a: Die den Schweregraden „mittel“ und „schwer“ zugeordneten ICD-10 Dep. Codes entsprechen sich in Steffen et al (2019, siehe Tabelle 3-2) und Werner (2021) (46, 47). Die hier unter „alle“ zusammengefassten ICD-10 Dep. Codes unterscheiden sich lediglich darin, dass Steffen et al (2019, siehe Tabelle 3-2) den ICD-10 Code F34.1 hinzuzählt, dieser Code aber in Werner (2021) nicht zur Gesamtheit aller Diagnosen hinzugezählt wird (46, 47).</p> <p>b: Das Vorgehen entspricht den in Tabelle 3-2 beschriebenen Analyseschritten mit dem Unterschied, dass der hier errechnete Anteil Dep. erkrankter kleiner ist, da hier der Anteil dep. erkrankter <i>Erwachsener</i> in der (gesamten) GKV-Population dargestellt ist. Dieser Anteil wurde in zwei aufeinander folgenden Analyseschritten bestimmt. Zunächst wurde die Kohorte erwachsener (18 und älter) erkrankter in Steffen et al (2019) bestimmt (46). Dazu wurde auf den Seiten des BMG (www.bundesgesundheitsministerium.de) die dort veröffentlichten Excel-Dateien genutzt um über die „Jahresmittel“ der Populationskohorten der 15-19-jährigen GKV-Versicherten (zwischen 3,5 und 3,6 Mio.) und anschließend den Anteil der 15-17-Jährigen (näherungsweise 3/5 der Kohorte) von der „Steffen et al (2019) Jahres-Population“ subtrahiert. Im zweiten Schritt wurde bestimmt wie groß der Anteil dep. Erkrankter erwachsener in der (gesamten) GKV-Population ist. Diesem Vorgehen liegt die vereinfachte Annahme zugrunde, dass die Prävalenz dep. Erkrankter in allen Alterskohorten gleich ist, was wie im Abschnitt „Geschlechts- und Altersspezifische Unterschiede“ dargestellt, nicht haltbar aber als grobe Näherung für diesen Vergleich verhältnismäßig ist</p> <p>c: Diese Anteile basieren auf den in Werner (2021) gemachten Angaben in Tabelle 1, zur Anzahl versicherter Personen in den jeweiligen Jahreskohorten der BKK Gesamtkohorte (z.B. 2014: 4,95 Mio. und 2018: 5,09 Mio.) und Tabelle 7, und den dort gemachten Angaben zur „location a“, d.h. der Anzahl dep. Patienten im ambulanten und/oder stationären Setting (47). In Steffen et al (2019) wurde der pro Jahr und Patient lediglich die jeweils „schwerste“ Erkrankung ermittelt, wohingegen in Werner (2021) ein Patient (pro Jahr) sowohl dem Schweregrad „mittel“ als auch „schwer“ zugeordnet werden, sofern dies die Diagnoseschlüssen pro Quartal anzeigen (Abbildung 4 in Werner, 2021) (46, 47). Der Anteil mittlerer ICD-10 Erkrankungscodes wurde hier darum durch Subtraktion der Population der schwer („severe“ in Tabelle 7, Werner, 2021) erkrankten von der Population der schwer & mittel erkrankten („sever or moderate“ in Tabelle 7, Werner, 2021) ermittelt (47).</p>								

Die Qualität beider Datensätze zeigt sich im Vergleich der hier relevanten Kohorte von Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren Depression, wie in Tabelle 3-3 („rechts außen“) dargestellt. Die Abweichung der beiden unabhängigen Untersuchungen und der hier vorgenommenen Berechnungen beträgt maximal 0,20% (2015) und minimal 0,04% (2016). Auf Patientenebene entspricht dies einer Abweichung von ca. 100 - 500 erkrankten Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren Depression in der (gesamten) GKV Population.

Die größte Abweichung zwischen den beiden Untersuchungen zeigt die Gesamtheit aller Depressionsdiagnosen nach ICD-10 (Tabelle 3-3, „links außen“). Der größte Anteil der Abweichung geht vermutlich auf den ICD-10 Code F34.1, Dysthymie, zurück, die in die Untersuchung von Steffen et al (2019) als „leichte depressive Störung“ eingeht, in der Auswertung von Werner (2021) aber nicht betrachtet wird (46, 47). Abbildung 1 in Steffen et al (2019) legt nahe (46), dass dieser Diagnoseschlüssel über die Zeit relativ konstant zwischen 5% bis 7% kodiert wurde (47). Nach Abzug dieses Diagnoseschlüssels aus der Summe aller Depressionsdiagnosen und unter Berücksichtigung aller Berechnungsschritte hier, sinkt der Unterschied zwischen den beiden Untersuchungen auf deutlich unter 0,5%, bei der Komplexität dieser Daten und der darauf aufbauenden Analysen ebenfalls ein Qualitätsindikator.

Prävalenz – mittelgradig und schwere Depression Erwachsener nach ICD-10 in der GKV im Krankenhaus

Der Fokus der Untersuchung von Werner (2021) liegt auf der Frage, wie groß der Anteil von Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Erkrankung (nach ICD-10) ist, die stationär im Krankenhaus behandelt werden (47). Dass diese Untersuchung von hoher Qualität ist, hat der vorangegangene Abgleich mit dem umfänglichsten Datensatz zur Epidemiologie der Depression in Deutschland von Steffen et al 2019 gezeigt (46). Um die Prävalenz mittelgradig und schwer depressiv Erkrankter zu bestimmen, die stationär im Krankenhaus behandelt werden, gehen im Folgenden ausschließlich Zahlen auf Basis von ICD-10 Hauptdiagnosen ein. Diese bilden die Grundlage für die hier untersuchte Population der Patienten mit therapieresistenter Depression.

Tabelle 3-4: Prozentualer Anteil Erwachsener mit mittelgradigen bis schweren Depressionsdiagnosen nach ICD-10 stationär im Krankenhaus in den Jahren 2014 bis 2018 in der GKV-Population nach Werner (2021)

	Jegliche^a Depression gemäß ICD-10 alle Leistungserbringer (ambulant & stationär)	Mittelgradige Depression gemäß ICD-10 im Krankenhaus (stat.)	Schwere^a Depression gemäß ICD-10 im Krankenhaus (stat.)	Mittelgradige^a und schwere¹ Depression gemäß ICD-10 Dep. im Krankenhaus (stat.)
2014	11,43%	0,091% / 63.938	0,180% / 126.626	0,271% / 190.564
2015	11,77%	0,093% / 65.724	0,184% / 129.903	0,277% / 195.627
2016	12,07%	0,094% / 66.804	0,186% / 133.066	0,280% / 199.870
2017	12,47%	0,101% / 73.180	0,197% / 142.412	0,298% / 215.592
2018	12,63%	0,099% / 71.796	0,200% / 145.408	0,298% / 217.204

a: Werner (2021) hat die ICD-10 Codes: F32.0 und F33.0 der leichten dep. Störung, F32.1 und F33.1 der mittelgradig dep. Störung, F32.2, F32.3, F33.2 und F33.3 der schweren dep. Störung und F32.8, F32.9, F33.8, F33.9 und F33.4 den sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten dep. Störungen zugeordnet. In der Tabelle sind unter „Alle“ sämtliche dieser Diagnosekodierungen zusammengefasst (47). Die Berechnungen über „aller Leistungserbringer“ sind identisch zu Tabelle 3-3.

Die Anteile mittel- und schwer Erkrankter im Krankenhaus (stationär) gehen auf Tabelle 7 in Werner (2021) zurück (47). „Location group c“ repräsentiert den Anteil Hauptdiagnosen und ist per Tabelle 1 (47), zur Anzahl versicherter Personen in den jeweiligen Jahreskohorten der BKK Gesamtkohorte (z.B. 2014: 4,95 Mio. und 2018: 5,09 Mio.) auf die Anzahl GKV Versicherter in Deutschland (nach BMG z.B. 2014: 70,29 Mio. und 2018: 72,78 Mio.) hochgerechnet werden.

In Werner (2021) können Patientierten (pro Jahr) sowohl dem Schweregrad „mittel“ als auch „schwer“ zugeordnet werden, sofern dies die Diagnoseschlüssen pro Quartal anzeigen (Abbildung 4 in Werner, 2021) (47). Der Anteil mittlerer ICD-10 Erkrankungscodes wurde hier darum durch Subtraktion der Population der schwer („severe“ in Tabelle 7, Werner, 2021) erkrankten von der Population der schwer & mittel erkrankten („severe or moderate“ in Tabelle 7, Werner, 2021) ermittelt (47).

Lediglich 0,27% (n = 190.564) bis 0,30% (n = 217.204) aller in der GKV versicherten Erwachsenen werden pro Jahr stationär im Krankenhaus mit einer mittelgradigen bis schweren Depression behandelt (Tabelle 3-4). Über alle Leistungserbringer, im stationären wie im ambulanten Bereich hinweg, sind es, wie in Tabelle 3-3 dargestellt, jährlich ca. 5% bis 6,5%, d.h. ca. 3,6 bis 4,7 Millionen aller erwachsenen Versicherten in der GKV, die mit einer mittelgradigen bis schweren Depression behandelt werden. Davon werden im Verhältnis ca. 2/3 der Patienten mit einer mittelgradigen zu ca. 1/3 der Patienten mit einer schweren Depression behandelt. Der Anteil Patienten mit einer mittelgradigen bzw. schweren depressiven Erkrankung kehrt sich im stationären Krankenhaussetting um. Im Verhältnis werden dort ca. 2/3 Erkrankte mit einer schweren Depression zu 1/3 Erkrankte mit einer mittelgradigen Depression behandelt. Ein Befund der plausibel ist. Für die Bestimmung der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt die Frage untersucht, wie viele dieser Patienten unter einer therapieresistenten Depression leiden.

Prävalenz der Therapieresistente Depression im Krankenhaus

Wie viele Patienten mit einer TRD in ihrer aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode in Deutschland stationär im Krankenhaus behandelt werden, wurde im Rahmen einer retrospektiven Patientenaktenanalyse der LWL-Klinik Dortmund unter der Leitung von Prof. Assion untersucht (48). Dazu wurden die mittelgradig bis schwer depressiven Patienten in dieser Klinik daraufhin untersucht, ob sie als Patienten mit einer TRD zu klassifizieren seien.

Grundlage für die Untersuchung von Ueberberg & Assion (2021) bilden die im Krankenhausinformationssystem (KIS) der LWL-Klinik Dortmund hinterlegten Daten aller im Zeitraum von 2017 bis 2019 stationär behandelten Patienten (48). In diesem Zeitraum erfolgten über alle psychiatrischen Indikationen hinweg 23.224 stationäre Aufnahmen bei rund 12.000 Patienten. Das bedeutet, dass diese Grundgesamtheit aller in der LWL-Klinik behandelten Patienten im Durchschnitt annähernd zweimal pro Jahr aufgenommen und behandelt wird. Darunter sind 4.707 Aufnahmen von 3.329 GKV Patienten (Gesamtpopulation) mit einer diagnostizierten mittelgradigen bis schweren Depression (nach ICD-10) erfasst. Von diesen Aufnahmen wurde eine repräsentative Stichprobe, die „Analysepopulation“, von 540 Aufnahmen (11,5%) gezogen, in die chronologisch die jeweils ersten 15 Aufnahmen eines jeden Monats für die drei untersuchten Jahre eingingen (15x12x3=540). Die 540 Aufnahmen in der Analysepopulation repräsentieren 540 Patienten, da (per Zufall) keine „Wiederaufnahme“ in die Stichprobe „gezogen wurde“.

Im nächsten Schritt wurde die Analysepopulation hinsichtlich der Aufnahmesituation als Patienten mit TRD klassifiziert. Die Kriterien, anhand derer eine TRD primär definiert wurde, waren (1) das Vorliegen von mindestens zwei vorangegangenen, aufeinander folgenden (abgeschlossenen) Therapien mit Antidepressiva (maximal verträgliche Dosis mit jeweils einer Dauer von mindestens 6 Wochen) in der aktuellen moderaten bis schweren depressiven Episode, auf die der Patient nicht hinreichend angesprochen hat, und dabei (2) mussten innerhalb der fehlgeschlagenen Therapien mindestens 2 verschiedene Substanzklassen angewendet worden sein (48). Damit entspricht diese Definition der TRD der in diesem Dossier besprochenen Patientenpopulation und Indikationsgebiet. Alle 540 Patientenakten sind daraufhin auf Basis dieses Kriterienkataloges durch eine geschulte Expertin standardisiert kodiert worden. Eine zweite Expertin kodierte anhand des gleichen Kriterienkatalogs eine Stichprobe von 10% (54 Patientenakten) der Analysepopulation und bestätigte zu 100% die Kodierung.

In der Analysepopulation von 540 Aufnahmen wurde entsprechend der primär spezifizierten Kriterien kein Patient mit TRD identifiziert. Auch nachdem im ersten Kriterium die Aufdosierung bis zur maximal verträglichen Dosis und die Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen in einem zweiten, unabhängigen Kodierdurchgang nicht (mehr) berücksichtigt wurde, konnte kein Patient mit TRD in der Analysepopulation identifiziert werden. Einschränkend ist festzuhalten, dass Patientenakten als Datengrundlage dieser Untersuchung den grundsätzlichen Beschränkungen retrospektiver Patientenaktenanalysen unterliegen und primär der Dokumentation von Anamnese, Diagnostik und Therapie dienen.

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede

Da, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, die Zielpopulation in dieser Indikation keinen Patienten umfasst, sind Geschlechts- und Altersspezifische Unterschiede nicht darstellbar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es ist nicht zu erwarten, dass sich der Umfang der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren ändert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ¹ (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ¹ (inklusive Angabe der Unsicherheit)
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.	0 Patienten	0 Patienten
¹ Im vorliegenden Dossier werden als Zielpopulation die im Krankenhaus stationär behandelten Patienten mit TRD dargestellt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In der retrospektiven Patientenaktenanalyse der LWL-Klinik Dortmund konnte kein TRD Patient identifiziert werden – auch nachdem zeitliche und dosisabhängige Medikationskriterien zur Definition von „Behandlungslinien“ vollständig aufgehoben wurden (Ueberberg & Assion, 2021). Andererseits unterliegt diese Analyse den grundsätzlichen Beschränkungen retrospektiver Patientenaktenanalysen und kann darum nicht mit letzter Sicherheit eine Patientenzahl von null in der TRD im stationären Krankenhaussetting begründen. Andererseits gingen insgesamt 540 Patientenakten in diese Untersuchung ein, 11,5% aller Aufnahmen von mittelgradig bis schwer Depressiven Patienten an der LWL-Klinik Dortmund im Zeitraum von 2017 bis 2019, d.h. es ist anzunehmen, dass es sich um eine vernachlässigbar kleine Population handelt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe ¹ mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ¹
Esketamin (Spravato®)	Therapieresistente Major Depression	Kein Zusatznutzen	0
¹ Im vorliegenden Dossier werden als Zielpopulation die im Krankenhaus stationär behandelten Patienten mit TRD dargestellt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Krankheitsbild und therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf für das erweiterte Anwendungsgebiet wurden der durch orientierende Literaturrecherchen identifizierter Primär- und Sekundärliteratur entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bretschneider J, Kuhnert R, Hapke U. *Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland*. Journal of Health Monitoring. 2017;2(3):81-8.
2. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung*. 2. Auflage. Version 5. AWMF-Register-Nr.: nvl-005. 2015; [accessed 22. März 2019]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf, .
3. Cramer AO, van Borkulo CD, Giltay EJ, van der Maas HL, Kendler KS, Scheffer M, et al. *Major Depression as a Complex Dynamic System*. PLoS One. 2016;11(12):e0167490.
4. Cramer AO, Waldorp LJ, van der Maas HL, Borsboom D. *Comorbidity: a network perspective*. Behav Brain Sci. 2010;33(2-3):137-50; discussion 50-93.
5. Borsboom D, Cramer AO. *Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology*. Annu Rev Clin Psychol. 2013;9:91-121.
6. Fried EI. *Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward*. Front Psychol. 2015;6:309.
7. de Beurs DP, van Borkulo CD, O'Connor RC. *Association between suicidal symptoms and repeat suicidal behaviour within a sample of hospital-treated suicide attempters*. BJPsych Open. 2017;3(3):120-6.
8. Borsboom D. *A network theory of mental disorders*. World Psychiatry. 2017;16(1):5-13.
9. Contreras A, Nieto I, Valiente C, Espinosa R, Vazquez C. *The Study of Psychopathology from the Network Analysis Perspective: A Systematic Review*. Psychother Psychosom. 2019;88(2):71-83.
10. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. *Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis*. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1552-62.
11. Robert Koch-Institut (RKI). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 51 - Depressive Erkrankungen 2010*; [accessed 14. Oktober 2020]. 1-46]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile.

12. Wittchen H-U, Hoyer J. *Kapitel 40: Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie*. In: Beesdo-Baum K, Wittchen H-U, editors. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
13. Duman CH, Duman RS. *Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression*. *Neurosci Lett*. 2015;601:20-9.
14. Jaggar M, Fanibunda SE, Ghosh S, Duman RS, Vaidya VA. *Chapter 6: The Neurotrophic Hypothesis of Depression Revisited: New Insights and Therapeutic Implications*. In: Quevedo J, Carvalho A, Zarate CA, editors. *Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics*. Academic Press 2019. p. 43-62.
15. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. *Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders*. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77.
16. Brose N, Sigler A, Imig C, Altas B, Kawabe H, Cooper B, et al. *Forschungsbericht 2017 - Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin. Das Gehirn vernetzt sich von allein* 2017; [accessed 14. Oktober 2020]. Available from: https://www.mpg.de/11806622/mpiem_jb_2017.
17. Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Luth A, Bohmer C, Amato D, et al. *Acid sphingomyelinase-ceramide system mediates effects of antidepressant drugs*. *Nat Med*. 2013;19(7):934-8.
18. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. *Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-13.
19. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
20. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression* 2013; [accessed 14. April 2020]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf.
21. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments*. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
22. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2021* 2020; [accessed 17. Februar 2021]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.

23. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-172*. 2017.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 55. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Abschlussbericht. Auftrag A05-20A. Version 1.1* 2010; [accessed 14. Oktober 2020]. Available from: https://www.iqwig.de/download/a05-20a_abschlussbericht_snri_bei_patienten_mit_depressionen.pdf?rev=117386.
26. Stassen HH, Angst J, Hell D, Scharfetter C, Szegedi A. *Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients*. J Clin Psychiatry. 2007;68(8):1195-205.
27. Psychrembel Online. *Monoamin-Hypothese 2020*; [accessed 15. Oktober 2020]. Available from: <https://www.psychrembel.de/Monoamin-Hypothese/P0593>.
28. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. *The STAR*D study: treating depression in the real world*. Cleve Clin J Med. 2008;75(1):57-66.
29. Grözinger M. *Elektrokonvulsionstherapie*. Psych up2date. 10(02): Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York; 2016. p. 99-109.
30. Folkerts HW. *Elektrokrampftherapie Indikation, Durchführung und Behandlungsergebnisse*. Nervenarzt. 2011;82(1):93-102, quiz 3.
31. Jelovac A, Kolshus E, McLoughlin DM. *Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis*. Neuropsychopharmacology. 2013;38(12):2467-74.
32. Kubitz N, Mehra M, Potluri RC, Garg N, Cossrow N. *Characterization of treatment resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database*. PLoS One. 2013;8(10):e76882.
33. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. *What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies*. J Affect Disord. 2009;116(1-2):4-11.
34. Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yroni A, Lancrenon S, Alaili N, et al. *French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression*. Encephale. 2017;43(4S):S1-S24.
35. Zajecka J, Kornstein SG, Blier P. *Residual symptoms in major depressive disorder: prevalence, effects, and management*. J Clin Psychiatry. 2013;74(4):407-14.

36. Rush AJ. *Consequences of TRD as Compared to MDD*. In: Janssen Research & Development LLC, editor. Esketamine - Unmet Medical Need FDA-Hearing 2019.
37. DiBernardo A, Lin X, Zhang Q, Xiang J, Lu L, Jamieson C, et al. *Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study*. BMC Psychiatry. 2018;18(1):352.
38. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. *Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study*. J Clin Psychiatry. 2007;68(7):1062-70.
39. Hyman SE, Nestler EJ. *Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action*. Am J Psychiatry. 1996;153(2):151-62.
40. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. *Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression*. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17(2):111-26.
41. Sansone RA, Sansone LA. *Antidepressant adherence: are patients taking their medications?* Innov Clin Neurosci. 2012;9(5-6):41-6.
42. Lingam R, Scott J. *Treatment non-adherence in affective disorders*. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(3):164-72.
43. Bauer M, Severus E, Moller HJ, Young AH, Disorders WtFoUD. *Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines*. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(3):166-76.
44. Duman RS, Aghajanian GK. *Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets*. Science. 2012;338(6103):68-72.
45. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. *Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine*. Biol Psychiatry. 2017;81(10):886-97.
46. Steffen A, Holstiege J, Akmatov MK, Bätzing J. *Zeitliche Trends in der Diagnoseprävalenz depressiver Störungen: eine Analyse auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2017*. 2019.
47. Werner B, Schmitting S. *Hospitalisation in Major Depressive Disorder Patients - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database*. 2021.
48. Ueberberg B, Assion H-J. *Untersuchung zur Prävalenz einer therapieresistenten Depression bei mittelgradig bis schwer depressiven GKV-Patienten im vollstationären Behandlungssetting in einer retrospektiven 3-Jahresanalyse (2017 bis 2019)*. Dortmund: LWL Klinik.2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-5 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)				
Esketamin	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	Woche 1-4: Zweimal wöchentlich Woche 5-8: Einmal wöchentlich Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich	11 ^a	1
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	45,9 ^a	1
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)				
Esketamin	s.o.	Woche 1-4: Zweimal wöchentlich Woche 5-8: Einmal wöchentlich Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich	11 ^a	1
Duloxetin		Kontinuierlich tägliche Einnahme	45,9 ^a	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	s.o.	PEPP-Pauschale: Einmalig, vollstationäre Behandlung	PEPP-Pauschale: 1	PEPP-Pauschale: 45,9
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Esketamin sowie die Kombinationstherapien wurden für den fiktiven Behandlungszeitraum der durchschnittlichen Behandlungstage nach PEPP-Browser betrachtet, d.h. der Betrachtungszeitraum entspricht 45,9 Behandlungstagen.</p> <p>bzw.: beziehungsweise, d.h.: das heißt, ggf.: gegebenenfalls, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, s.o.: siehe oben, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, z.B.: zum Beispiel</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-7 werden sowohl der zu bewertende Wirkstoff Esketamin (Spravato®) mit den entsprechenden Kombinationspartnern (siehe unten zur Herleitung relevanter Kombinationstherapien) als auch die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Esketamin, den Kombinationspartnern und der zVT basieren auf den jeweiligen Fachinformationen (1-3) bzw. im Falle der zVT der entsprechenden Versorgungsleitlinie (4), den Angaben des aktuellen pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP)-Entgeltkatalogs (5) und den durchschnittlichen Behandlungstagen nach dem PEPP-Browser 2021 (6). Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Esketamin (Spravato®):

Die aktuell zugelassene Packungsgröße (24x28 mg) von Esketamin fällt als große Klinikpackung nicht in den Anwendungsbereich der Packungsgrößenverordnung und ist damit nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Esketamin (24x28 mg) ist damit in Deutschland aktuell nicht in öffentlichen Apotheken, sondern ausschließlich als Klinikpackung über den Vertriebsweg der Krankenhausapotheken erhältlich. Damit kommt Esketamin ausschließlich im vollstationären Setting zum Einsatz (7-10).

Da Esketamin (24x28 mg) nur im stationären Setting einsatzfähig ist, ist die Behandlung von Patienten mit TRD mit Esketamin laut Fachinformation vor dem Hintergrund der primär ambulant stattfindenden Versorgung sowie des in der Fachinformation angegebenen Behandlungsschemas nicht abbildbar (3). Diese Schlussfolgerung begründet sich wie folgt:

Wie oben dargestellt (s. Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) ist anzunehmen, dass die Zahl der stationär behandelten Patienten mit TRD allenfalls vernachlässigbar klein ist. Sollte eine Patient mit TRD aufgrund der Schwere der Erkrankung dennoch stationär betreut werden müssen, so zeigt sich bei einem Vergleich der laut Fachinformation vorgegebenen Mindest-Behandlungsdauer (d.h. 28 Wochen bzw. 200 Tage) (3) zu der durchschnittlichen Verweildauer von Patienten mit TRD bzw. Patienten mit ähnlichen Diagnoseschlüssel (d.h. knapp 7 Wochen bzw. 45,9 Tage (6)) eine Abweichung der Therapiedauer von mindestens 21 Wochen bzw. 154,1 Tagen. Janssen schließt unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V) sowie des Prinzips von ambulant vor stationär (§ 39 SGB V) eine Verlängerung der aktuellen Versorgungspraxis für die alleinige Behandlung von Patienten mit TRD durch Esketamin aus. Daher liegt der Versorgungsanteil bei 0 Patienten in der Zielpopulation.

Im Folgenden wird die Berechnung zu den jeweiligen Behandlungsdauern dargelegt:

Laut Fachinformation von Esketamin wird für die Behandlung von Patienten mit TRD empfohlen, Esketamin für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Eintritt einer Verbesserung der Symptome der Depression einzusetzen. Nach den sechs Monaten soll der weitere Behandlungsbedarf überprüft werden. Entsprechend der Ergebnisse der Zulassungsstudie wird hier von einer Mindesttherapiedauer mit Esketamin von sieben Monaten, d.h. 28 Wochen, ausgegangen (3).

Zur Ermittlung der aktuellen Verweildauer von Patienten mit TRD im stationären Sektor werden die im PEPP-Browser veröffentlichten PEPP-Pauschalen herangezogen. Da es im deutschen Gesundheitssystem für das Indikationsgebiet TRD keine eindeutige, ausschließliche ICD-10 Codierung basierend auf dem ICD-10GM Version 2021 (11) gibt, werden im Rahmen der Betrachtung der durchschnittlichen Verweildauer folgende ICD-10-Codes herangezogen:

- F32.1 Mittelgradige depressive Episode
- F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

- F33.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
- F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen

Für die Patienten mit den oben genannten ICD-10-Codes kommen im Rahmen der stationären Behandlung die folgenden PEPP-Pauschalen zum Tragen und wurden zur Kalkulation des durchschnittlichen Behandlungsmodus herangezogen (10):

- P003A: Erhöhter Betreuungsaufwand bei Erwachsenen, 1:1-Betreuung, Krisenintervention und komplexer Entlassungsaufwand mit äußerst hohem Aufwand (Prä-Strukturkategorie)
- P003B: Erhöhter Betreuungsaufwand bei Erwachsenen, 1:1-Betreuung, Krisenintervention und komplexer Entlassungsaufwand mit sehr hohem Aufwand oder mit schwerer oder schwerster Pflegebedürftigkeit oder mit Intensivbehandlung (Prä-Strukturkategorie)
- P003C: Erhöhter Betreuungsaufwand bei Erwachsenen, 1:1-Betreuung, Krisenintervention und komplexer Entlassungsaufwand mit deutlich erhöhtem Aufwand, ohne schwere oder schwerste Pflegebedürftigkeit, ohne Intensivbehandlung (Prä-Strukturkategorie)
- PA04A: Affektive, neurotische, Belastungs-, somatoforme und Schlafstörungen, Alter > 84 Jahre oder mit komplizierender Diagnose und Alter > 64 Jahre oder mit komplizierender Konstellation oder mit hoher Therapieintensität (Psychiatrie, vollstationär)
- PA04B: Affektive, neurotische, Belastungs-, somatoforme und Schlafstörungen, Alter < 85 Jahre, ohne komplizierende Konstellation, mit Mutter/Vater-Kind-Setting oder mit komplizierender Diagnose oder mit erheblicher Pflegebedürftigkeit oder Alter > 64 Jahre (Psychiatrie, vollstationär)
- PA04C: Affektive, neurotische, Belastungs-, somatoforme und Schlafstörungen, Alter < 65 Jahre, ohne komplizierende Konstellation, ohne komplizierende Diagnose, ohne erhebliche Pflegebedürftigkeit (Psychiatrie, vollstationär)
- PP04A: Affektive, neurotische, Belastungs-, somatoforme und Schlafstörungen, Alter > 64 Jahre oder mit komplizierender Konstellation oder mit hoher Therapieintensität oder mit Mutter/Vater-Kind-Setting oder mit erheblicher Pflegebedürftigkeit (Psychosomatik, vollstationär)

- PP04B: Affektive, neurotische, Belastungs-, somatoforme und Schlafstörungen, Alter < 65 Jahre, ohne komplizierende Konstellation, ohne hohe Therapieintensität, ohne Mutter/Vater-Kind-Setting, ohne erhebliche Pflegebedürftigkeit (Psychosomatik, vollstationär)

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Esketamin (24x28 mg) aktuell nur im stationären Setting zum Einsatz kommen kann. Die aktuell zugelassene Packungsgröße (24x28 mg) von Esketamin fällt als große Klinikpackung nicht in den Anwendungsbereich der Packungsgrößenverordnung und ist damit nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Nach einer Analyse der Versorgungssituation von Patienten mit TRD im stationären Setting sowie der Vorgaben der Fachinformation von Esketamin für Patienten mit TRD zeigt sich, dass die Behandlung von Patienten mit TRD mit Esketamin (24x28 mg) unter den beschriebenen Rahmenbedingungen nicht abbildbar ist.

Es handelt sich bei der Darstellung in Tabelle 3-7 daher um eine rein fiktive Darstellung basierend auf der durchschnittlichen Verweildauer von Patienten mit TRD in der Klinik von knapp 7 Wochen (wobei hier 45,9 Behandlungstage herangezogen wurden), da ein Patient mit TRD durchschnittlich nicht länger als diese Zeit im Krankenhaus verweilt und daher die Behandlung von Patienten mit TRD entsprechend der Fachinformation nicht abbildbar ist. Auch für die Kombinationspartner wird die Dauer des durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltes als Bezugsdauer angenommen. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Die Behandlung mit **Esketamin** erfolgt nach Fachinformation (3) bei < 65-Jährigen nach einer Einmalgabe von 56 mg, in Woche 1-4 2-mal wöchentlich mit 56 mg oder 84 mg. In der Erhaltungsphase in Woche 5-8 erfolgt die Gabe 1-mal wöchentlich mit 56 mg oder 84 mg. Ab Woche 9 mit 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder 1-mal wöchentlich. Bei ≥ 65-Jährigen erfolgt die Behandlung in der Induktionsphase nach einer Initialdosis von 28 mg, 2-mal wöchentlich mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg. In der Erhaltungsphase von Woche 5 bis Woche 8 erfolgt die Gabe einmal wöchentlich mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg. Ab Woche 9 mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder 1-mal wöchentlich. Für die Dauer des Betrachtungszeitraums von knapp 7 Wochen ergeben sich daraus 11 Behandlungen.

Esketamin wird zusätzlich zu einem SSRI oder einem SNRI verabreicht (3). Aufgrund der Therapie im stationären Sektor werden die folgenden Angaben zu Behandlungsschema und -kosten nur für den Zeitraum des fiktiven Behandlungszeitraums von Patienten mit TRD mit Esketamin von 45,9 Behandlungstagen vorgenommen.

In Tabelle 3-7 werden diejenigen beispielhaften Kombinationstherapien dargestellt, die die aktuelle Versorgungssituation widerspiegeln. Es wurde beispielhaft ein SSRI und ein SNRI betrachtet. Zur Auswahl der beispielhaften Kombinationen wurde jeweils das im Studienprogramm der TRD3002 (12) am häufigsten eingesetzte SSRI bzw. SNRI betrachtet.

Escitalopram wird laut Fachinformation (2) einmal täglich in einer Dosierung von 10 mg verabreicht. Je nach individuellem Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg täglich erhöht werden. Bis zum Ansprechen auf die Behandlung sind in der Regel zwei bis vier Wochen erforderlich. Nach Rückbildung der Symptome ist eine Behandlung über mindestens sechs Monate notwendig, um den Therapieerfolg zu sichern. Für die Dauer der durchschnittlichen Behandlungstage nach PEPP-Browser ergeben sich daraus 45,9 Behandlungen pro fiktiven stationären Aufenthalt.

Duloxetin wird laut Fachinformation (1) einmal täglich in einer Dosierung von 60 mg als Startdosis sowie empfohlene Erhaltungsdosis verabreicht. Ein therapeutisches Ansprechen wird normalerweise nach einer Behandlungsdauer von 2-4 Wochen beobachtet. Nach Stabilisierung des antidepressiven Ansprechens wird empfohlen, die Behandlung für einige Monate weiterzuführen, um einen Rückfall zu vermeiden. Bei Patienten, die auf Duloxetin ansprechen und bei denen in der Vergangenheit wiederholt Episoden einer Major Depression auftraten, könnte eine Fortführung der Langzeitbehandlung in einer Dosierung von 60-120 mg in Erwägung gezogen werden. Für die Dauer der durchschnittlichen Behandlungstage nach PEPP-Browser ergeben sich daraus 45,9 Behandlungen pro fiktiven stationären Aufenthalt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da Esketamin nur im vollstationären Setting zum Einsatz kommt, wird die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenso ausschließlich im stationären Sektor betrachtet.

Die Therapien im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im stationären Sektor über PEPP-Pauschalen abgerechnet (10). Für die Ermittlung relevanter PEPP-Pauschalen sowie der mittleren Verweildauer wurde wie oben beschrieben vorgegangen. Die mittlere Verweildauer beträgt für relevante PEPP-Pauschalen im Bereich der Behandlung von Patienten mit mittelgradig bis schwerer depressiver Episode (ICD-Diagnosen F32.1-F32.3; F33.1-F33.3) 45,9 Tage (5, 6). Für diese Berechnung wurde der Mittelwert der Tage einer PEPP in den verschiedenen ICD-10 Diagnosen als Durchschnitt über alle PEPPs gebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)			
Esketamin	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	Woche 1-4: Zweimal wöchentlich Woche 5-8: Einmal wöchentlich Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich	11 ^a
Escitalopram		1x täglich	45,9 ^a
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)			
Esketamin	s.o.	Woche 1-4: Zweimal wöchentlich Woche 5-8: Einmal wöchentlich Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich	9 ^a
Duloxetin		1x täglich	45,9 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	s.o.	PEPP-Pauschale: Einmalige vollstationäre Behandlung	PEPP-Pauschale: 45,9

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Esketamin sowie die Kombinationstherapien wurden für den fiktiven Behandlungszeitraum der durchschnittlichen Behandlungstage nach PEPP-Browser betrachtet, d.h. der Betrachtungszeitraum entspricht 45,9 Behandlungstagen.</p> <p>bzw.: beziehungsweise, d.h.: das heißt, ggf.: gegebenenfalls, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, s.o.: siehe oben, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, z.B.: zum Beispiel</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)				
Esketamin	Spravato [®] , in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet,	11 ^a	< 65 Jahre: 56-84 mg ≥ 65 Jahre: 28-84 mg	< 65 Jahre: Ø 756 mg ≥ 65 Jahre: Ø 588 mg
Escitalopram	die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	45,9 ^a	10 mg	459 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)				
Esketamin	s.o.	11 ^a	< 65 Jahre: 56-84 mg ≥ 65 Jahre: 28-84 mg	< 65 Jahre: Ø 756 mg ≥ 65 Jahre: Ø 588 mg
Duloxetin		45,9 ^a	60 mg	2.754 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	s.o.	PEPP-Pauschale: 45,9	PEPP-Pauschale: -	PEPP-Pauschale: Einmalig, vollstationäre Behandlung
<p>a: Esketamin sowie die Kombinationstherapien wurden für den fiktiven Behandlungszeitraum der durchschnittlichen Behandlungstage nach PEPP-Browser betrachtet, d.h. der Betrachtungszeitraum entspricht 45,9 Behandlungstagen.</p> <p>bzw.: beziehungsweise, d.h.: das heißt, ggf.: gegebenenfalls, mg.: Milligramm, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, s.o.: siehe oben, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, z.B.: zum Beispiel</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Aus der im Abschnitt 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer dargestellten Versorgungssituation der TRD im stationären Sektor ergibt sich, dass die Behandlung von Patienten mit TRD durch Esketamin entsprechend der Fachinformation von Esketamin nicht abbildbar ist. Daher ist die Darstellung von Tabelle 3-9 eine rein fiktive Darstellung für den durchschnittlichen Behandlungszeitraum eines Patienten mit TRD im stationären Sektor und somit nicht konform mit der laut Fachinformation angegebenen Behandlungsdauer.

Zu bewertendes Arzneimittel

Esketamin (Spravato®):

Esketamin: Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, erhalten Esketamin laut Fachinformation (3) folgendermaßen:

- bei < 65-Jährigen nach einer Einmalgabe von 56 mg, 2-mal wöchentlich mit 56 mg oder 84 mg. In der Erhaltungsphase von Woche 5 bis Woche 8 erfolgt die Gabe 1-mal wöchentlich mit 56 mg oder 84 mg. Ab Woche 9 mit 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder 1-mal wöchentlich.
- bei ≥ 65-Jährigen erfolgt die Behandlung in der Induktionsphase nach einer Initialdosis von 28 mg, 2-mal wöchentlich mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg. In der Erhaltungsphase von Woche 5 bis Woche 8 erfolgt die Gabe 1-mal wöchentlich mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg. Ab Woche 9 mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder 1mal wöchentlich.

Daraus ergibt sich für den Betrachtungszeitraum der ersten 45,9 Behandlungstage ein Verbrauch von bei < 65-Jährigen von durchschnittlich 68,72 mg (d.h. pro Gabe 2,45 Nasenspray-Applikatoren mit jeweils 28 mg Wirkstoff) und bei ≥ 65-Jährigen von durchschnittlich 53,45 mg (d.h. pro Gabe 1,9 Nasenspray-Applikatoren mit jeweils 28 mg Wirkstoff). Somit liegt der Verbrauch pro fiktiven stationären Aufenthalt bei < 65-Jährigen bei 756 mg (d.h. 27 Nasenspray-Applikatoren mit jeweils 28 mg Wirkstoff) und bei ≥ 65-Jährigen bei 588 mg (d.h. 21 Nasenspray-Applikatoren mit jeweils 28 mg Wirkstoff).

Für die Kombinationspartner von Esketamin wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Zur Kostenberechnung des fiktiven Betrachtungszeitraums von 45,9 Tagen wurde nachfolgend ebenfalls die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)

Escitalopram (generisch) wird laut Fachinformation (2) in einer Dosierung von 10 mg verabreicht. Bei 45,9 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit 459 mg pro Patient verbraucht ($45,9 \times 10 \text{ mg} = 459 \text{ mg}$).

Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)

Duloxetin (generisch) wird laut Fachinformation (1) in einer Dosierung von 60 mg verabreicht. Bei 45,9 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit 2.754 mg pro Patient verbraucht ($45,9 \times 60 \text{ mg} = 2.754 \text{ mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Behandlung im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine durchschnittliche vollstationäre psychiatrische Behandlungsdauer von 45,9 Tagen pro Patienten mit den ICD-Diagnosen F32.1-F32.3; F33.1-F33.3 herangezogen (6). Siehe hierzu die Ausführungen in 3.3.1.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)		
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	8.280,00 ^a (ohne MwSt.)	8.280,00 ^a (ohne MwSt.)
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.	8,65 ^{b, c} (ohne MwSt.)	8,65 ^{b, c} (ohne MwSt.)
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)		
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	8.280 ^a (ohne MwSt.)	8.280 ^a (ohne MwSt.)
Duloxetin (FB), 60 mg, 98 St.	57,17 ^{b, c} (ohne MwSt.)	57,17 ^{b, c} (ohne MwSt.)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	-	14.947,94 ^d (ohne MwSt.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>a: Hier wurde der Krankenhausapothekeneinkaufspreis der Klinikpackung ohne MwSt betrachtet – es handelt sich nicht um den Apothekenabgabepreis.</p> <p>b: Festbetrag</p> <p>c: Auch für die Kombinationstherapien wurde der Krankenhausapothekeneinkaufspreis (ohne MwSt.) angegeben.</p> <p>d: Angaben beziehen sich auf die PEPP-Pauschale für die durchschnittliche Aufenthaltsdauer eines Patienten mit den ICD-Codes (F32.1), (F32.2), (F32.3), (F33.1), (F33.2), (F33.3) sowie die durchschnittliche Behandlungsdauer einer EKT.</p> <p>d.h.: das heißt, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, MwSt.: Mehrwertsteuer. SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, s.o.: siehe oben, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, St.: Stück, z.B.: zum Beispiel</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Aus der im Abschnitt 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer dargestellten Versorgungssituation der TRD im stationären Sektor ergibt sich, dass die Behandlung von Patienten mit TRD durch Esketamin entsprechend der Fachinformation von Esketamin nicht abbildbar ist. Daher ist die Darstellung von Tabelle 3-10 eine rein fiktive Darstellung für den durchschnittlichen Behandlungszeitraum eines Patienten mit TRD im stationären Sektor und somit nicht konform mit der laut Fachinformation angegebenen Behandlungsdauer.

Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2021) (13). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt. Im Fall der Kombinationspartner von Esketamin wurde jeweils der Festbetrag herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Esketamin (Spravato®)

Esketamin: Esketamin ist in Deutschland nicht in öffentlichen Apotheken, sondern ausschließlich als Klinikpackung über den Vertriebsweg der Krankenhausapotheken erhältlich. Nach Abschluss aller Erfordernisse für den Vertrieb und nachdem die Janssen-Cilag GmbH der gesetzlichen Meldepflicht beim Paul Ehrlich-Institut (PEI) nachgekommen ist, können Krankenkassen das Produkt regelhaft erstatten. Da Esketamin nicht in öffentlichen Apotheken verfügbar sein wird, kann nur der Krankenhausapothekeneinkaufspreis angegeben werden. Dieser beträgt 8.280,00 € pro Packung (28 mg, 24 St), ohne Mehrwertsteuer.

Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)

Escitalopram (generisch): Entsprechend zu Esketamin wird auch für Escitalopram der Krankenhausapothekeneinkaufspreis angegeben. Dieser beträgt 8,65 € pro Packung (10 mg, 100 St.), abzüglich Mehrwertsteuer.

Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)

Duloxetin (generisch): Entsprechend zu Esketamin wird auch für Duloxetin der Krankenhausapothekeneinkaufspreis angegeben. Dieser beträgt 57,17 € pro Packung (60 mg, 98 St.), abzüglich Mehrwertsteuer.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde zur Kostenberechnung mittels durchschnittlicher Verweildauer über die die PEPP-Pauschalen hinweg bei Patienten mit den mit den ICD-Diagnosen (F32.1-F32.3; F33.1-F33.3) die durchschnittlichen Gesamtkosten per PEPP-Pauschalen zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten in Höhe von 14.947,94 € pro stationäre Behandlung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)				
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	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	-	-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St..		-	-	-
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)				
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.	-	-	-
Duloxetin (FB), 60 mg, 98 St.		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	s.o.	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
etc.: et cetera, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, s.o.: siehe oben, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, St.: Stück				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 15. Februar 2018 (Vorgangsnummer: 2017-08-15-D-310) werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (14), als sonstige GKV-Leistungen betrachtet. 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 (15).

Bei **Esketamin, den Kombinationspartnern** sowie der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** fallen folglich keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
-	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Siehe oben, für **Esketamin, die Kombinationspartner** sowie die **zweckmäßige Vergleichstherapie** fallen folglich keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)			
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	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	-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		-	-
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)			
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.	-	-
Duloxetin (FB), 60 mg, 98 St.		-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	s.o.	-	-
bzw.: beziehungsweise, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, s.o.: siehe oben, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, St.: Stück			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)					
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	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	< 65 Jahre: 9.315,00 ^{a, b} (ohne MwSt)	-	-	< 65 Jahre: 9.315,00 ^{a, b} (ohne MwSt)
+ Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		≥ 65 Jahre: 7.245,00 ^{a, b} (ohne MwSt)	-	-	≥ 65 Jahre: 7.245,00 ^{a, b} (ohne MwSt)
= Gesamtkosten		3,97 ^{a, c} (ohne MwSt)	-	-	3,97 ^{a, c} (ohne MwSt)
		7.248,97 (ohne MwSt)	-	-	7.248,97 (ohne MwSt)
		–			–
		9.318,97 (ohne MwSt)			9.318,97 (ohne MwSt)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)					
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.	< 65 Jahre: 9.315,00 ^{a, b} (ohne MwSt) ≥ 65 Jahre: 7.245,00 ^{a, b} (ohne MwSt)	-	-	< 65 Jahre: 9.315,00 ^{a, b} (ohne MwSt) ≥ 65 Jahre: 7.245,00 ^{a, b} (ohne MwSt)
+ Duloxetin (FB), 60 mg, 100 St.		26,78 ^{a, c} (ohne MwSt)	-	-	26,78 ^{a, c} (ohne MwSt)
= Gesamtkosten		7.271,78 (ohne MwSt) – 9.341,78 (ohne MwSt)	-	-	7.271,78 (ohne MwSt) – 9.341,78 (ohne MwSt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation mit Lithium oder • Augmentation mit Quetiapin retard oder • Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder • Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse 	s.o.	14.947,94 ^d (ohne MwSt)	-	-	14.947,94 ^d (ohne MwSt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Esketamin sowie die Kombinationstherapien wurden für den fiktiven Behandlungszeitraum der durchschnittlichen Behandlungstage nach PEPP-Browser betrachtet, d.h. der Betrachtungszeitraum entspricht 45,9 Behandlungstagen.</p> <p>b: Hier wurde der Krankenhausapothekeneinkaufspreis der Klinikpackung ohne MwSt betrachtet – es handelt sich nicht um den Apothekenabgabepreis.</p> <p>c: Auch für die Kombinationstherapien wurde der Krankenhausapothekeneinkaufspreis (ohne MwSt.) angegeben.</p> <p>d: Angaben beziehen sich auf die PEPP-Pauschale für die durchschnittliche Aufenthaltsdauer eines Patienten mit den ICD-Codes (F32.1), (F32.2), (F32.3), (F33.1), (F33.2), (F33.3) sowie die durchschnittliche Behandlungsdauer einer EKT.</p> <p>bzw.: beziehungsweise, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, SNRI: Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor, s.o.: siehe oben, SSRI: Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor, St.: Stück</p>					

Aus der im Abschnitt 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer dargestellten Versorgungssituation der TRD im stationären Sektor ergibt sich, dass die Behandlung von Patienten mit TRD durch Esketamin entsprechend der Fachinformation von Esketamin nicht abbildbar ist. Daher ist die Darstellung in Tabelle 3-14 eine rein fiktive Darstellung für den durchschnittlichen Behandlungszeitraum eines Patienten mit TRD im stationären Sektor und somit nicht konform mit der laut Fachinformation angegebenen Behandlungsdauer.

Die Berechnungen erfolgen für alle Arzneimittel auf Ebene des Krankenhausapothekeneinkaufspreises, abzüglich Mehrwertsteuer.

Zu bewertendes Arzneimittel

Esketamin (Spravato®):

Esketamin: Basierend auf der Packungsgröße von Spravato® 28 mg, 24 Stück, ergeben sich jährliche Therapiekosten von bei Patienten < 65 Jahre von 9.315,00 € (ohne MwSt.) und bei Patienten ≥ 65 Jahren von 7.245,00 € (ohne MwSt.), indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem Verbrauch über den Betrachtungszeitraum von 45,9 Behandlungstagen multipliziert werden.

Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)

Escitalopram (generisch): Basierend auf der Packungsgröße von 10 mg, 100 Stück, ergeben sich für den Betrachtungszeitraum Therapiekosten von 3,97 € pro Patient, indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem Verbrauch über den Betrachtungszeitraum von 45,9 Behandlungstagen multipliziert werden.

Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Duloxetin)

Duloxetin (generisch): Basierend auf der Packungsgröße von 60 mg, 98 Stück, ergeben sich für den Betrachtungszeitraum Therapiekosten von 26,78 € pro Patient, indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem Verbrauch über den Betrachtungszeitraum von 45,9 Behandlungstagen multipliziert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde zur Kostenberechnung mittels durchschnittlicher Verweildauer über die die PEPP-Pauschalen hinweg bei Patienten mit den mit den ICD-Diagnosen (F32.1-F32.3; F33.1-F33.3) die durchschnittlichen Gesamtkosten per PEPP-Pauschalen zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten in Höhe von 14.947,94 €(ohne MwSt) pro stationäre Behandlung.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Esketamin kann aufgrund der verfügbaren Packungsgröße (24x28 mg) lediglich im stationären Sektor eingesetzt werden. Wie oben dargestellt (s. Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) ist anzunehmen, dass die Zahl der stationär behandelten Patienten mit TRD allenfalls vernachlässigbar klein ist. Sollte eine Patient mit TRD aufgrund der Schwere der Erkrankung dennoch stationär betreut werden müssen, so zeigt sich bei einem Vergleich der laut Fachinformation vorgegebenen Mindest-Behandlungsdauer (d.h. 28 Wochen bzw. 200 Tage) (3) zu der durchschnittlichen Verweildauer von Patienten mit TRD bzw. Patienten mit ähnlichen Diagnoseschlüssel (d.h. knapp 7 Wochen bzw. 45,9 Tage (6)) eine Abweichung der Therapiedauer von mindestens 21 Wochen bzw. 154,1 Tagen. Janssen schließt unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots (§ 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V) sowie des Prinzips von ambulant vor stationär (§ 39 SGB V) eine Verlängerung der aktuellen Versorgungspraxis für die alleinige Behandlung von Patienten mit TRD durch Esketamin aus. Daher liegt der Versorgungsanteil bei 0 Patienten in der Zielpopulation.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entsprechend der Darstellung in Abschnitt 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ist festzuhalten, dass Esketamin (24x28 mg) aktuell nur im stationären Setting zum Einsatz kommen kann. So zeigen sich entsprechend der Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 0 Patienten in der Zielpopulation.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind der Fachinformation von Spravato® (Esketamin) entnommen. Zudem wurde sich auf das PEPP-Entgeltsystem sowie die Packungsgrößenverordnung des DIMDIs bezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. *Fachinformation CYMBALTA®* (Stand: Juni 2020). 2020.
2. H. Lundbeck A/S. *Fachinformation CIPRALEX® 10 mg/20 mg Filmtabletten* (Stand: April 2020). 2020.
3. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung* (Stand: Februar 2021). 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung. 2. Auflage. Version 5.* AWMF-Register-Nr.: nvl-005. 2015; [accessed 22. März 2019]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf, .
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). *PEPP-Entgeltkatalog 2021* 2021; [accessed 18. Februar 2021]. Available from: https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). *PEPP-Browser 2021* 2021; [accessed 29. Januar 2021]. Available from: https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Ihre Anfrage vom 27. Mai 2020 zu Esketamin - geplante Einführung im stationären Sektor und Dossierpflicht*. 2020.
8. Spitzenverband Bund der Krankenkassen Berlin (GKV-Spitzenverband), Deutschen Apothekenverband e.V. (DAV) Berlin. *Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Absatz 2 SGB V in der Fassung vom 1. Januar 2019* 2019; [accessed 14. Oktober 2020]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apothenen/20190101_AM_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf.
9. Spitzenverband Bund der Krankenkassen Berlin (GKV-Spitzenverband), Deutschen Krankenhausgesellschaft e.V. Berlin. *Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019* 2018; [accessed 14. Oktober 2020]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2020.pdf.

10. Spitzenverband Bund der Krankenkassen Berlin (GKV-Spitzenverband), Deutschen Krankenhausgesellschaft e.V. Berlin. *Vereinbarung zum pauschalierenden Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen für das Jahr 2020 (Vereinbarung über die pauschalierenden Entgelte für die Psychiatrie und Psychosomatik 2020 – PEPPV 2020)* 2019; [accessed 14. Oktober 2020]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/psychiatrie/pepp/PEPPV_2020.pdf.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2021* 2020; [accessed 17. Februar 2021]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.
12. Janssen Research & Development LLC. *Final Clinical Study Report. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Subjects with Treatment-resistant Depression. Trial of Rapid-acting Intranasal Esketamine for Treatment-resistant Major Depressive Disorder (TRANSFORM-2)*. 2018.
13. LAUER-FISCHER GmbH. *Lauer-Steuer mit Stand 01. Februar 2021*. 2021.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)* 2019; [accessed 20. Januar 2020]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf.
15. Spitzenverband Bund der Krankenkassen Berlin (GKV-Spitzenverband), Deutschen Apothekenverband e.V. (DAV) Berlin. *Gemeinsame Hinweise des GKV-Spitzenverbandes und des Deutschen Apothekerverbandes zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen sowie zu den damit einhergehenden technischen Änderungen und weiteren Anpassungen an den Technischen Anlagen 1 bis 3 der Arzneimittelabrechnungsvereinbarung nach § 300 SGB V*. 2012.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

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.

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.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Entscheidung zur Verordnung von Spravato® muss von einem Psychiater getroffen werden.

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

Anforderungen an die Infrastruktur

Eine Behandlungssitzung beinhaltet die nasale Anwendung von Spravato® und eine anschließende Nachbeobachtung. Die Anwendung von Spravato® und die anschließende Nachbeobachtung muss in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Spravato® in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung sowie die Behandlungsdauer:**Dosierung****1) Therapieresistente Major Depression:**

Die Dosisempfehlungen für Spravato® sind in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 (Erwachsene ≥ 65 Jahre) aufgeführt. Es wird empfohlen, die Dosis, die der Patient am Ende der Induktionsphase erhält, in der Erhaltungsphase beizubehalten. Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorangegangenen Dosis erfolgen. Während der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Spravato® individuell auf das längste Applikationsintervall eingestellt werden, mit dem die Remission/das Ansprechen aufrechterhalten wird.

Tabelle 3-15: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

Induktionsphase	Erhaltungsphase
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 56 mg Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich	Woche 5-8: 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich Ab Woche 9: 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
mg: Milligramm	

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

Induktionsphase	Erhaltungsphase
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen	Woche 5-8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
mg: Milligramm	

Nach Eintritt einer Besserung der Symptome der Depression wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen.

2) *Akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression*

Die empfohlene Dosierung von Spravato für erwachsene Patienten (< 65 Jahre) beträgt 84 mg zweimal wöchentlich für 4 Wochen. In Abhängigkeit der Verträglichkeit kann eine Dosisreduktion auf 56 mg vorgenommen werden. Nach der vierwöchigen Behandlung mit Spravato® sollte die Therapie mit oralen Antidepressiva (AD) nach ärztlichem Ermessen fortgesetzt werden.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Spravato® Bestandteil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans sein.

Empfehlungen zu Mahlzeiten und Getränken vor der Anwendung

Da es bei einigen Patienten nach der Anwendung von Spravato® zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollten Patienten angewiesen werden, mindestens 2 Stunden vor der Anwendung nichts zu essen und mindestens 30 Minuten vorher nichts zu trinken.

Corticosteroid-haltige oder abschwellende Nasensprays

Patienten, die an einem Tag, an dem die Behandlung mit Spravato® vorgesehen ist, ein Corticosteroid-haltiges oder abschwellendes Nasenspray benötigen, sollten angewiesen werden, diese Arzneimittel nicht innerhalb von 1 Stunde vor der Anwendung von Spravato® anzuwenden.

Versäumte Behandlungssitzung(en)

Bei versäumten Behandlungssitzungen während der ersten 4 Behandlungswochen sollte das aktuelle Dosierungsschema fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die eine oder mehrere Behandlungssitzungen während der Erhaltungsphase versäumen und eine Verschlechterung der Depressionssymptome aufweisen, sollte nach ärztlichem Ermessen erwogen werden, zum vorherigen Dosierungsschema zurückzukehren (siehe Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Ältere Patienten erhalten bei therapieresistenter Major Depression eine Initialdosis Spravato® von 28 mg Esketamin (Tag 1, Initialdosis, siehe Tabelle 3-16 oben). Die nachfolgenden Dosen sollen basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Spravato® wurde nicht bei älteren Patienten als akute Kurzzeitbehandlung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer Major Depression untersucht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollte die Höchstdosis von 84 mg bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Spravato® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht. Die Anwendung in dieser Patientengruppe wird nicht empfohlen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dialysepflichtige Patienten wurden nicht untersucht.

Ethnische Zugehörigkeit

Patienten mit japanischer Abstammung erhalten bei therapieresistenter Major Depression eine Initialdosis Spravato® von 28 mg Esketamin (Tag 1, Initialdosis, siehe Tabelle 3-17). Die nachfolgenden Dosen sollten, basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit, in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene mit japanischer Abstammung

Induktionsphase	Erhaltungsphase
<p>Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen</p>	<p>Woche 5-8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen</p> <p>Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen</p>
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
mg: Milligramm	

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spravato® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 17 Jahren und jünger ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spravato® bei Kindern unter 7 Jahren.

Art der Anwendung

Spravato ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt. Der Nasenspray-Applikator ist ein Einmal-Applikator der insgesamt 28 mg Esketamin, aufgeteilt auf zwei Sprühstöße (ein Sprühstoß pro Nasenloch) enthält. Um einen Arzneimittelverlust zu vermeiden, darf vor der Anwendung kein Funktionstest durchgeführt werden. Das Nasenspray ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal bestimmt, wobei 1 Applikator (für eine Dosis von 28 mg), 2 Applikatoren (für eine Dosis von 56 mg) oder 3 Applikatoren (für eine Dosis von 84 mg) jeweils im Abstand von 5 Minuten angewendet werden.

Niesen nach der Anwendung

Wenn der Patient unmittelbar nach der Anwendung nießt, sollte kein Ersatzapplikator verwendet werden.

Anwendung im gleichen Nasenloch bei 2 aufeinanderfolgenden Sprühstößen

Wenn beide Sprühstöße in das gleiche Nasenloch appliziert werden, sollte kein Ersatzapplikator verwendet werden.

Das Absetzen der Behandlung mit Spravato erfordert kein Ausschleichen; basierend auf Daten aus klinischen Studien ist das Risiko von Absetzerscheinungen gering.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, erforderliche Überwachungsmaßnahmen und besondere Warnhinweise für die Anwendung

Spravato[®] ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen und soll an die medizinischen Einrichtungen geliefert werden, in denen die Anwendung erfolgt, was auf der Ebene der MS auf der Grundlage nationaler Gesetze und/oder nationaler Gesundheitssysteme vereinbart wird.

Beurteilung vor Behandlungsbeginn

Vor der Anwendung von Spravato[®] muss der Blutdruck des Patienten gemessen werden.

Wenn der Ausgangs-Blutdruck erhöht ist, müssen die Risiken, die mit kurzzeitig erhöhten Blutdruckwerten einhergehen, gegen den Nutzen der Behandlung mit Spravato[®] abgewogen werden. Spravato[®] darf nicht angewendet werden, wenn ein erhöhter Blutdruck oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen 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.

Nachbeobachtung nach der Anwendung

Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato[®] sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden.

Wegen des möglichen Auftretens von Sedierung, Dissoziation und erhöhtem Blutdruck müssen die Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil genug ist, um entlassen zu werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spravato[®] hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien mit Spravato[®] wurde über Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst berichtet. Vor der Anwendung von Spravato[®] sollten Patienten angewiesen werden, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, keine potentiell gefährlichen Tätigkeiten auszuüben, die ein Höchstmaß an Aufmerksamkeit und motorischer Koordination erfordern, wie zum Beispiel das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen.

Besondere Warnhinweise für die Anwendung***Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung***

Die Wirksamkeit von Spravato[®] in Bezug auf die Suizidprävention oder die Reduzierung suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Spravato[®] schließt die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme nicht aus, wenn dies klinisch begründet ist, selbst wenn bei den Patienten nach der ersten Dosis von Spravato[®] eine Besserung eintritt.

Insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie nach Dosisanpassungen sollte die Therapie mit einer sorgfältigen Überwachung der Patienten, insbesondere solcher mit hohem Suizidrisiko einhergehen. Patienten (und deren Betreuungsperson) sind auf die Notwendigkeit der Überwachung auf jede klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken sowie ungewöhnliche Verhaltensänderungen hinzuweisen; wenn derartige Symptome auftreten, sollten sie unverzüglich medizinischen Rat einholen.

Depression ist mit einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken, selbstschädigendes Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) assoziiert. Dieses Risiko besteht, bis eine signifikante Besserung der Symptome eintritt, daher sollten Patienten engmaschig überwacht werden. Die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko in den frühen Phasen des Ansprechens auf die Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem suizidalem Verhalten oder Patienten, die vor Beginn der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten zeigten, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuche erhöht. Diese Patienten sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden.

Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen

In den klinischen Studien wurde berichtet, dass Spravato® Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst auslösen kann. Diese Wirkungen können mit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der Urteilsfähigkeit, des Denkvermögens, der Reaktionsgeschwindigkeit und der motorischen Fähigkeiten einhergehen. Bei jedem Behandlungstermin muss der Patient unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal nachbeobachtet werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil ist.

Atemdepression

Eine Atemdepression kann bei einer schnellen intravenösen Injektion hoher Dosen von Esketamin oder Ketamin als Anästhetikum auftreten. Es wurden keine Fälle von Atemdepression in klinischen Studien mit Esketamin Nasenspray (Spravato®) beobachtet; es wurden seltene Fälle von tiefer Sedierung berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Spravato® mit zentral dämpfenden Substanzen kann das Risiko für eine Sedierung erhöhen. Der Patient muss engmaschig auf Sedierung und Atemdepression hin überwacht werden.

Auswirkung auf den Blutdruck

Spravato® kann einen vorübergehenden Anstieg der systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwerte verursachen, deren Spitzen etwa 40 Minuten nach Anwendung des Arzneimittels erreicht werden und etwa 1 bis 2 Stunden anhalten. Ein substantieller Anstieg des Blutdrucks kann während jeder Behandlungssitzung auftreten. Spravato® ist bei Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt, kontraindiziert. Patienten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen sollten vor der Verordnung von Spravato® sorgfältig untersucht werden, um zu entscheiden, ob der potentielle Nutzen von Spravato® die Risiken überwiegt.

Bei Patienten, bei denen vor der Anwendung ein erhöhter Blutdruck gemessen wird (allgemeiner Richtwert: > 140/90 mmHg für Patienten < 65 Jahre und > 150/90 mmHg für Patienten ≥ 65 Jahre), ist eine Änderung des Lebensstils und/oder Anpassung der pharmakologischen Therapien angezeigt, um den Blutdruck vor Einleitung der Behandlung mit Spravato® zu senken. Bei bereits vor der Anwendung von Spravato® erhöhtem Blutdruck sollte die Entscheidung, den Therapiebeginn mit Spravato® zu verzögern, individuell und unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses getroffen werden.

Der Blutdruck muss nach der Anwendung überwacht werden. Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden bis ein akzeptabler Wert erreicht ist. Wenn der Blutdruck über einen längeren Zeitraum erhöht bleibt, muss unverzüglich ein Arzt mit Erfahrung in der Blutdruckkontrolle hinzugezogen werden. Patienten mit Symptomen einer hypertensiven Krise müssen unverzüglich eine Notfallbehandlung erhalten.

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen

Die Behandlung bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen darf nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Bei diesen 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. Beispiele für Erkrankungen, die berücksichtigt werden sollten, schließen folgendes ein, sind aber nicht darauf beschränkt:

- Signifikante respiratorische Insuffizienz, einschließlich COPD;
- Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht (Body Mass Index > 35);
- Patienten mit nicht kontrollierten Brady- oder Tachyarrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führen;
- Anamnestisch bekannter Myokardinfarkt. Diese Patienten sollten vor der Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein;
- Hämodynamisch signifikanter Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV; Klassifikation gemäß *New York Heart Association*).

Arzneimittelmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug

Menschen mit anamnestisch bekanntem Arzneimittelmissbrauch oder anamnestisch bekannter Arzneimittelabhängigkeit können ein erhöhtes Risiko für Missbrauch und Abhängigkeit von Spravato® haben. Vor der Verordnung von Spravato® sollte bei jedem Patienten das individuelle Risiko für Missbrauch oder Abhängigkeit beurteilt werden. Während der Therapie mit Esketamin sollen Patienten auf die Entwicklung von Verhaltensweisen oder Zuständen von Abhängigkeit oder Missbrauch, einschließlich Drogenbeschaffungsverhalten, beobachtet werden.

In Verbindung mit der langfristigen Anwendung von Ketamin wurde über Abhängigkeit und Toleranzentwicklung berichtet. Bei Ketamin-abhängigen Personen wurde nach dem Absetzen von Ketamin über Entzugssymptome wie starkes Verlangen (Craving), Angst, Zittern, Schweißausbrüche und Herzrasen berichtet.

Es gab Berichte, dass Ketamin, das Racemat aus den Enantiomeren R-Ketamin und Esketamin missbräuchlich angewendet wird. Das Risiko für, Missbrauch, Fehlgebrauch und missbräuchliche Weiterverbreitung von Spravato® ist minimal, da die Anwendung von Spravato® unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet. Spravato® enthält Esketamin und könnte missbräuchlich angewendet oder für die missbräuchliche Weiterverbreitung entwendet werden.

Andere gefährdete Patientengruppen

Bei Patienten mit den nachstehenden Erkrankungen sollte Spravato® mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vor der Verordnung von Spravato® sorgfältig untersucht und die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt:

- Aktuelle oder anamnestisch bekannte Psychose;
- Aktuelle oder anamnestisch bekannte Manie oder bipolare Störung;
- Nicht ausreichend behandelte Hyperthyreose;
- Anamnestisch bekannte Hirnverletzung, hypertensive Enzephalopathie, intrathekale Therapie mit ventrikulo-peritonealen Shunts oder jede andere Krankheit, die mit erhöhtem intrakraniellm Druck assoziiert ist.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten, die mit Spravato® behandelt werden, kann nach der Anwendung ein erhöhtes Sturzrisiko bestehen, daher sollten diese sorgfältig überwacht werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Wegen einer erwarteten erhöhten Exposition und fehlenden klinischen Erfahrungen wird Spravato® bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse C (schwerer) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Da im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Ketamin über Hepatotoxizität berichtet wurde, kann die Möglichkeit dieses Effekts für die Langzeitanwendung von Spravato® nicht ausgeschlossen werden.

Symptome des Harntrakts

Während der Anwendung von Spravato® wurde über Symptome des Harntrakts und der Harnblase berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, während der Behandlung auf Symptome des Harntrakts und der Harnblase zu achten und bei anhaltenden Symptomen an einen entsprechenden Facharzt zu verweisen.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt:
 - Patienten mit Gefäßaneurysma (einschließlich intrakranieller Gefäße, Brust- oder Baucharterien).
 - Patienten mit intrazerebraler Blutung in der Anamnese.
 - Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Wochen) erfolgtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Spravato® und zentral dämpfenden Substanzen (z.B. Benzodiazepine, Opioide, Alkohol) kann die sedierende Wirkung verstärken, so dass deshalb eine engmaschige Überwachung notwendig ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spravato® mit Psychostimulanzien (z.B. Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil, Armodafinil) oder anderen Arzneimitteln, die einen Blutdruckanstieg verursachen können (z.B. Xanthinderivate, Ergometrin, Thyroidhormone, Vasopressin oder MAO-Hemmer wie Tranylcypromin, Selegilin, Phenelzin), muss der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Spravato® wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Esketamin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ketamin, das Racemat aus den Enantiomeren R-Ketamin und Esketamin, eine neurotoxische Wirkung auf die Entwicklung des Fötus hat. Ein ähnliches Risiko mit Esketamin kann nicht ausgeschlossen werden.

Wenn eine Frau während der Behandlung mit Spravato® schwanger wird, muss die Behandlung abgebrochen und die Patientin sollte schnellstmöglich über die möglichen Risiken für den Fötus und die klinischen/therapeutischen Optionen aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esketamin in die Muttermilch übergeht. Daten aus Tierstudien zeigen, dass Esketamin in die Milch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Spravato® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Spravato® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise darauf, dass Fertilität und Reproduktionsfähigkeit von Esketamin beeinträchtigt werden.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei mit Spravato® behandelten Patienten waren: Schwindelgefühl (31%), Dissoziation (27%), Übelkeit (27%), Kopfschmerzen (23%), Somnolenz (18%), Dysgeusie (18%), Vertigo (16%), Hypästhesie (11%), Erbrechen (11%) und erhöhter Blutdruck (10%).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen mit Esketamin sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt; den Häufigkeitsangaben werden die folgenden Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Nebenwirkungen mit Esketamin

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Dissoziation	Angst, Euphorie, Verwirrheitszustand, Derealisation, Reizbarkeit, Halluzinationen einschließlich optischer Halluzinationen, Agitiertheit, Illusionen, Panikattacke, veränderte Zeitwahrnehmung	psycho-motorische Verlangsamung, emotionaler Stress, Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Dysgeusie, Hypästhesie	Parästhesie, Sedierung, Tremor, geistige Beeinträchtigung, Lethargie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörung	Nystagmus, psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus, Hyperakusis	
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		arterielle Hypertonie	

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenbeschwerden, Rachenreizung, Schmerzen im Oropharynx, trockene Nasenschleimhaut inklusive Nasenverkrustung, nasaler Pruritus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit	Hypersalivation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	kalter Schweiß
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie, Dysurie, Harndrang	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Asthenie, Weinen, Gefühl der Körpertemperaturänderung	Gangstörung
Untersuchungen	erhöhter Blutdruck		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Dissoziation

Dissoziation (27%) war eine der häufigsten psychotropen Wirkungen von Esketamin. Andere verwandte Begriffe schlossen Derealisation (2,2%), Depersonalisation (2,2%), Illusionen (1,3%) und Zeitverzerrung (1,2%) ein. Diese Nebenwirkungen wurden als vorübergehend und selbstlimitierend beschrieben und traten am Tag der Anwendung auf. Eine Dissoziation hoher Intensität trat über alle Studien mit einer Rate von weniger als 4% auf. Die Dissoziationssymptome klangen typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab, der Schweregrad war im Zeitverlauf bei wiederholter Behandlung tendenziell abnehmend.

Sedierung/Somnolenz

Die Nebenwirkungen Sedierung (9,3%) und Somnolenz (18,2%) waren primär leicht oder mittelschwer ausgeprägt, traten am Tag der Anwendung auf und klangen am selben Tag spontan ab. Die sedativen Wirkungen klangen typischerweise innerhalb von 1,5 Stunden nach Anwendung der Dosis ab. Die Somnolenzraten im Verlauf der Langzeitbehandlung lagen auf einem relativ konstanten Niveau. Bei den Fällen von Sedierung wurden keine Symptome von Atemstörungen beobachtet und die hämodynamischen Parameter (einschließlich Vitalfunktionen und Sauerstoffsättigung) blieben innerhalb der Normbereiche.

Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien zur Behandlung der therapieresistenten Major Depression betrug der Anstieg des systolischen (SBD) und diastolischen Blutdrucks (DBD) bei Patienten, die Spravato[®] und ein orales Antidepressivum erhielten, etwa 7 bis 9 mmHg SBD und 4 bis 6 mmHg DBD gemessen 40 Minuten nach der Anwendung und 2 bis 5 mmHg SBD und 1 bis 3 mmHg DBD gemessen 1,5 Stunden nach der Anwendung (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Esketamin und ein orales Antidepressivum erhielten, bewegten sich die Häufigkeiten für auffällig anormal erhöhte Blutdruckwerte für den SBD (Anstieg ≥ 40 mmHg) zwischen 8% (< 65 Jahre) und 17% (≥ 65 Jahre) und für den DBD (Anstieg ≥ 25 mmHg) zwischen 13% (< 65 Jahre) und 14% (≥ 65 Jahre). In 3% der Fälle betrug der Anstieg des SBD ≥ 180 mmHg, in 4% der Fälle betrug der Anstieg des DBD ≥ 110 mmHg.

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

Im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung oder dem Missbrauch von Ketamin wurde über kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen berichtet. Diese Wirkungen steigerten sich im Laufe der Zeit nicht und waren nach dem Absetzen von Ketamin reversibel. In klinischen Studien wurde die Wirkung von Esketamin Nasenspray auf die kognitive Funktion über den Verlauf der Behandlung untersucht, und es zeigte sich eine unverändert stabile Leistung.

Symptome des Harntrakts

Im Zusammenhang mit der täglichen und langfristigen Anwendung von Ketamin in hohen Dosen wurde über Fälle von interstitieller Zystitis berichtet. In klinischen Studien mit Esketamin gab es keine Fälle von interstitieller Zystitis, allerdings wurden bei mit Esketamin behandelten Patienten höhere Inzidenzraten für Symptome des unteren Harntraktes (Pollakisurie, Dysurie, Harndrang, Nykturie und Zystitis) beobachtet als bei mit Placebo behandelten Patienten.

Überdosierung

Das Risiko für eine Überdosierung von Spravato durch den Patienten ist durch das Produktdesign und die Tatsache, dass die Behandlung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet, minimiert.

Symptome

Die maximale Einzeldosis Esketamin Nasenspray, die an gesunden Freiwilligen getestet wurde, betrug 112 mg und zeigte keinerlei Hinweise auf Toxizität und/oder unerwünschte klinische Ergebnisse. Im Vergleich mit dem empfohlenen Dosisbereich war die 112 mg Dosis Esketamin Nasenspray jedoch mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert, einschließlich Schwindelgefühl, Hyperhidrose, Somnolenz, Hypästhesie, anormales Gefühl, Übelkeit und Erbrechen.

Mit lebensbedrohlichen Symptomen ist - basierend auf Erfahrungen mit Ketamin im 25-Fachen der üblichen anästhetischen Dosis - zu rechnen. Als klinische Symptome wurden Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen und Atemstillstand beschrieben. Es ist unwahrscheinlich, dass eine vergleichbare supratherapeutische Dosis Esketamin nasal angewendet werden kann.

Maßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Esketamin. Im Fall einer Überdosierung sollte die Möglichkeit einer Beteiligung mehrerer Arzneimittel berücksichtigt werden. Bei Überdosierung mit Spravato sollten die klinischen Symptome therapiert und der Patient entsprechend überwacht werden. Die engmaschige Überwachung und Beobachtung sollten fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II B BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Spravato® entnommen (2).

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) zu Spravato® enthält keinen Anhang IV. Die folgenden Angaben wurden aus Anhang II D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Spravato® entnommen (2, 3).

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von Spravato® den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials und des Programms für einen kontrollierten Zugang einschließlich Kommunikationsmedien, Modalitäten der Verteilung und jegliche sonstige Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Spravato® in Verkehr gebracht wird, ein Programm für einen kontrollierten Zugang implementiert wird, um das wichtige bekannte Risiko des Arzneimittelmissbrauchs zu verhindern/zum minimieren.

Spravato® ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen und soll an die medizinischen Einrichtungen geliefert werden, in denen die Anwendung erfolgt, was auf der Ebene der Mitgliedsstaaten auf der Grundlage nationaler Gesetze und/oder nationaler Gesundheitssysteme vereinbart wird. Wenn die Anwendung nicht-stationär erfolgt, darf dies nur in einem Umfeld erfolgen, in dem der Patient angemessen überwacht werden kann.

Spravato[®] kann vorübergehende Sedierung, dissoziative Zustände und Wahrnehmungsstörungen und/oder erhöhten Blutdruck hervorrufen. Daher müssen Patienten während und nach jeder Behandlungssitzung von medizinischem Fachpersonal überwacht werden. Dies schließt eine klinische Einschätzung darüber ein, ob der Patient stabil genug für die Entlassung ist. Die Behandlung mit Spravato[®] bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen muss in einem Umfeld stattfinden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar sind.

Folgendes Schulungsmaterial soll medizinischem Fachpersonal zur Verfügung gestellt werden (und der Erhalt dokumentiert werden):

- **Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal** hat das Ziel, die Risiken von vorübergehenden dissoziativen Zuständen und Wahrnehmungsstörungen, Arzneimittelmisbrauch, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Blutdruck anzusprechen und soll geeignete Hinweise für die Sicherheit des Patienten enthalten und hervorheben, dass:
 - Alle Patienten nach der Anwendung von Spravato[®] angemessen überwacht werden müssen, bis sie nach klinischer Einschätzung stabil genug für die Entlassung sind;
 - Bei Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen Spravato[®] in einem medizinischem Umfeld angewendet werden muss, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar sind;
 - Aufgrund des möglichen Risikos von kardiovaskulären Nebenwirkungen, der Blutdruck des Patienten vor und nach der Anwendung von Spravato[®] sorgfältig überwacht werden muss.
- Die Checkliste für die Entlassung des Patienten für medizinisches Fachpersonal (angehängt an den Leitfaden für medizinisches Fachpersonal): das Ziel dieses Schulungsmaterials ist es, medizinisches Fachpersonal bei der Beurteilung zu helfen, wann ein Patient nach der Anwendung von Spravato[®] als stabil gilt und sicher aus der Einrichtung entlassen werden kann.

Das folgende Schulungsmaterial soll Patienten zur Verfügung gestellt werden:

- Der **Patientenleitfaden** hat das Ziel, die Risiken von vorübergehenden dissoziativen Zuständen und Wahrnehmungsstörungen, Arzneimittelmisbrauch, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Blutdruck anzusprechen. Das Ziel dieses Schulungsmaterials ist es, folgende Einzelheiten zu erläutern:
 - Aufklärung darüber, welche Nebenwirkungen nach der Anwendung von Spravato[®] zu erwarten sind und wie diese minimiert werden können;

- Aufklärung über Risikofaktoren/-gruppen, Anzeichen von Missbrauch und Abhängigkeit, und die Notwendigkeit, dieses Risiko zu bewerten und zu überwachen;
- Beschreibung der nasalen Anwendung von Spravato[®], einschließlich der Vorbereitung (keine Nahrungsaufnahme 2 Stunden und keine Flüssigkeitsaufnahme 30 Minuten vor der Anwendung) und der Überwachung des Patienten;

Der Patientenleitfaden soll ebenfalls das Bewusstsein erhöhen für:

- Die richtige Anwendung von Spravato[®] unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal;
- Die Überwachung des Blutdrucks vor und nach der Anwendung von Spravato[®];
- Die Notwendigkeit der Aufsicht durch medizinisches Fachpersonal und die Beobachtung nach der Anwendung, bis das medizinische Fachpersonal entscheidet, dass der Patient klinisch stabil ist und aus der Einrichtung entlassen werden kann;
- Den Einfluss von Spravato[®] auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Maßnahmen zur Risikominimierung von Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung sind der Zusammenfassung des RMP und dem behördlich genehmigten EU-Risk-Management-Plan entnommen (3, 4).

Tabelle 3-19: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Missbrauch	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Anwendung unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal (Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, Gebrauchsinformation Abschnitt 3 und Hinweise zur Handhabung • Begrenzte Packungsgrößen • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Programm für einen kontrollierten Zugang • Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen an den Patienten, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, sind in Abschnitt 4.7 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt • Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Bewusstseinsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen an den Patienten, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen Schlaf, kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen, sind in Abschnitt 4.7 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt • Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt • Wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt • Empfehlung, dass die Anwendung von Spravato[®] und die anschließende Nachbeobachtung in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden muss (Fachinformation Abschnitt 4.2) • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Erhöhter Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, and 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen bezüglich Blutdruckmessungen (vor und nach der Anwendung), Überwachung und Handlungsempfehlungen bei erhöhtem Blutdruck sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen für die Behandlung von Patienten, deren Blutdruck vor der Anwendung erhöht ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen Spravato® bei Patienten nicht anzuwenden, wenn bei ihnen eine Blutdruckerhöhung ein schwerwiegendes Risiko darstellt, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.3 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation aufgeführt • Wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt, das in der Blutdruckmessung geschult ist • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal • Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Wichtige potentielle Risiken		
Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen bei Langzeitanwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8; • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitstudie zur Sicherheit 54135419TRD3008 (laufend).
Interstitielle Zystitis bei Langzeitanwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitstudie zur Sicherheit 54135419TRD3008 (laufend).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung von Esketamin wurden der Fachinformation von Spravato[®] entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen der Zusammenfassung des RMP (4) sowie dem Europäische Union (EU)-RMP (3) für Esketamin.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato[®] 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
2. Janssen-Cilag International N. V. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Spravato[®] 28 mg (Stand: Februar 2021)*. 2021.
3. Janssen-Cilag International N. V. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Esketamine Nasal Spray, Version 2.5. (Stand: 10. Februar 2021)*. 2021.
4. European Medicines Agency (EMA). *EPAR – Risk-management-plan summary*. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spravato-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutdruckmessung	Vor der Anwendung von Spravato® muss der Blutdruck des Patienten gemessen werden.	ja
2	Blutdruckmessung	Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).	ja
3	Nachbeobachtung nach der Behandlung	Wegen des möglichen Auftretens von Sedierung, Dissoziation und erhöhtem Blutdruck müssen die Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil genug ist, um entlassen zu werden (siehe Abschnitt 4.4).	ja
etc.: et cetera, Nr.: Nummer			
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Februar 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

Eine Prüfung der Anpassung des EBM ist aktuell nicht erforderlich, da Spravato® ausschließlich stationär verabreicht wird (vgl. Abschnitt 3.3.1). Somit findet keine Abrechnung über den EBM statt.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand der Information: Februar 2021 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021 2021*; [accessed 17. Februar 2021].