

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Esketaminhydrochlorid (Spravato®)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 3 B**

*Depressive Symptome, die nach ärztlichem Ermessen  
einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer  
mittelgradigen bis schweren Episode einer Major  
Depression*

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
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	94
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	119

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Entwicklung des Wortlauts des Anwendungsgebiets .....	12
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).....	39
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) .....	42
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) .....	43
Tabelle 3-5: Anzahl suizidaler Patienten mit Handlungsabsicht innerhalb der Kohorte Erwachsener mit mittleren und schweren Depressionsdiagnosen nach ICD-10 stationär im Krankenhaus in den Jahren 2014 bis 2018 in der GKV-Population .....	46
Tabelle 3-6: Gegenüberstellung der Krankenhauspopulation mittelschwer bis schwer erkrankter depressiver Patienten nach ICD-10 der GKV Population, der LWL-Klinik Dortmund Gesamtpopulation und der suizidalen Patienten mit Handlungsabsicht.....	46
Tabelle 3-7: Entwicklung der Zielpopulation von 2021 bis 2026 inklusive Spanne (min. / max.) .....	49
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	52
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	79
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	81
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	82
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	84
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression .....	95

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosierung von Spravato <sup>®</sup> für Erwachsene $\geq$ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression .....	95
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung von Spravato <sup>®</sup> für Erwachsene mit japanischer Abstammung .....	97
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen mit Esketamin.....	104
Tabelle 3-22: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen .....	111
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	117

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Verknüpfungen einzelner depressiver Symptome einer Netzwerkanalyse .....	17
Abbildung 3-2: Ausprägungen von Suizidalität nach Pöldinger.....	20
Abbildung 3-3: Formen von Suizidalität: Kontinuitätsannahme mit Handlungskonsequenzen nach Wolfersdorf .....	21
Abbildung 3-4: Krankheitsverlauf der depressiven Episode mit akuter Suizidalität.....	24
Abbildung 3-5: Therapieziele der depressiven Episode, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entspricht.....	30

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
agi	psychomotorische Unruhe
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
bzw.	beziehungsweise
con	Konzentrationsprobleme
dap	Appetitlosigkeit
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
ESK	Esketamin
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
fat	Fatigue
FB	Festbetrag
GABA	Gamma-Aminobutric Acid
gai	Gewichtszunahme
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
inkl.	inklusive
int	Interessenverlust
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.S.	im Sinne
iso	Schlaflosigkeit
IU	International Unit
los	Gewichtsverlust
MAO	Monoaminoxidase
MDD	Major Depressive Disorder
mg	Milligramm
MwSt.	Mehrwertsteuer
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannte
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCB	Placebo
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik
ret	psychomotorische Retardierung
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
s.o.	siehe oben
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
St.	Stück

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
StGB	Strafgesetzbuch
STROSA	STandardized Reporting Of Secondary data Analyses
TMA	Therapie nach Maßgabe des Arztes
TZA	Trizyklische Antidepressiva
u.a.	unter anderem
USA	United States of America (engl. für Vereinigte Staaten von Amerika)
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
wor	Gefühl 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 3B der Trivialname Esketamin verwendet.

#### **Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Esketamin (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 (1).

Dieses Anwendungsgebiet umfasst die in den klinischen Studien untersuchte Patientenpopulation von Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Major Depression, einschließlich Suizidgedanken, die als unmittelbar suizidgefährdet beurteilt werden.

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

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von

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

Ferner gab der G-BA im Rahmen der Niederschrift folgende ergänzende Hinweise zur zVT (2):

Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen. Die benannte zVT definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in der zu beratenden Therapiesituation (die Anwendung von Esketamin soll als Zusatztherapie zusätzlich zur Standardtherapie erfolgen) und sollte innerhalb einer geplanten Studie sowohl Bestandteil des Interventionsarms als auch des Vergleichsarms (ggf. Ersatz von Esketamin durch Placebo, um eine geeignete Verblindung zu gewährleisten) sein. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der o.g. Therapie nach Maßgabe des Arztes adäquat behandelt werden.

Die Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Eine Single-Komparator-Studie ist nicht ausreichend bzw. wird davon ausgegangen, dass von der Standardtherapie in der zu beratenden Therapiesituation mehr als eine der o.g. Therapieoptionen umfasst ist.

Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die Therapieentscheidung in Bezug auf die Standardtherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

### **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).*

In einem Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) am 9. November 2018 wurde vom G-BA die zVT, wie unter Abschnitt 3.1.1 beschrieben, für den zu diesem Zeitpunkt vorliegenden und noch nicht zur Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingereichten Wortlaut des Anwendungsgebietes, festgelegt (Beratungsanforderung 2018-B-195 Esketaminhydrochlorid) (2).

Die Entwicklung des Wortlautes des Anwendungsgebietes im zeitlichen Verlauf des Beratungsgesprächs durch den G-BA (2) und des Zulassungsprozesses bei der EMA (3) zeigt die nachfolgende Tabelle 3-1. Die für die Beschreibung der Zielpopulation wesentlichen Unterschiede im Wortlaut des Anwendungsgebiets sind **fett** markiert.

Tabelle 3-1: Entwicklung des Wortlauts des Anwendungsgebiets

Wortlaut des vorläufigen Anwendungsgebiets zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs durch den G-BA	Wortlaut des vorläufigen Anwendungsgebiets zum Zeitpunkt der Einreichung zur Zulassung bei der EMA	Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets durch die EMA
Esketamin (Spravato®) ist zur akuten Kurzzeitbehandlung für die rasche Verringerung der Symptome einer <b>Major Depression</b> , einschließlich Suizidgedanken, <b>bei Erwachsenen mit unmittelbarer Suizidgefahr</b> zugelassen.	Esketamin (Spravato®), in Kombination mit einer oralen Antidepressiva-Therapie, wird zur akuten Kurzzeitbehandlung angewendet, für die rasche Verringerung der depressiven Symptome bei <b>erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode einer Major Depression, die aktuelle Suizidgedanken mit Handlungsabsicht haben.</b>	Esketamin (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 <b>depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen</b>
EMA: Europäische Arzneimittelagentur, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der Wortlaut des Anwendungsgebiets wurde somit bis zum Zeitpunkt der Zulassung durch die EMA spezifiziert und deckt die unter Abschnitt 3.2.1 charakterisierte Zielpopulation und im Rahmen des klinischen Studienprogramms untersuchte Patientenpopulation ab.

Denn die von diesem Anwendungsgebiet umfassten Patienten stellen gemäß Leitlinie für die Notfallpsychiatrie akut suizidale Patienten der Ausprägungsstufen 2 und 3 dar, für die eine stationäre Aufnahme und Unterbringung indiziert ist (4). Sofern diese Patienten ihrem stationären Aufenthalt nicht freiwillig zustimmen, können sie – unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesetzeslage der Bundesländer – auch gegen ihren Willen zwangseingewiesen werden. Laut des Bewertungsberichts des CHMP beschränkt der Wortlaut psychiatrischer Notfall den Einsatz von Esketamin auf die Patienten, welche den höchsten Behandlungsbedarf haben und beschreibt adäquat die Patientenpopulation, die in den klinischen Studien untersucht wurden ohne einen direkten Bezug auf Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zu machen (3).

Daher folgt die Janssen-Cilag GmbH der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt Daten für den Vergleich von intranasalem Esketamin im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA + ESK) gegenüber Placebo im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (TMA + PCB).

*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 Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (2) 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 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-195*. 2019.
3. European Medicines Agency (EMA). *CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Invented name: Spravato, International non-proprietary name: esketamine*. 2020.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuN, (DGPPN). *S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“*. AWMF-Registernummer: 038-023 AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2019; [accessed 20. Juli 2020]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-023l\\_S2k\\_Notfallpsychiatrie\\_2019-05\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-023l_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf).

### 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 in diesem Dossier betrachtet die akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischem Notfall entsprechen, bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression. Das Anwendungsgebiet stellt eine akute Exazerbation der depressiven Symptome bei einer Major Depression dar. In den folgenden Abschnitten wird die Major Depression definiert, in den sich anschließenden Kapiteln wird dann die akute psychiatrische Notfallsituation erläutert.

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 – in Abhängigkeit des Schweregrads auftretender depressiver Symptome – durch das Auftreten von bis zu drei Haupt- und 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 können nach der sogenannten Netzwerktheorie als ein zusammenhängender dynamischer Symptomkomplex von sich gegenseitig beeinflussenden, verstärkenden oder auch abschwächenden Einzelsymptomen verstanden werden (3-5).

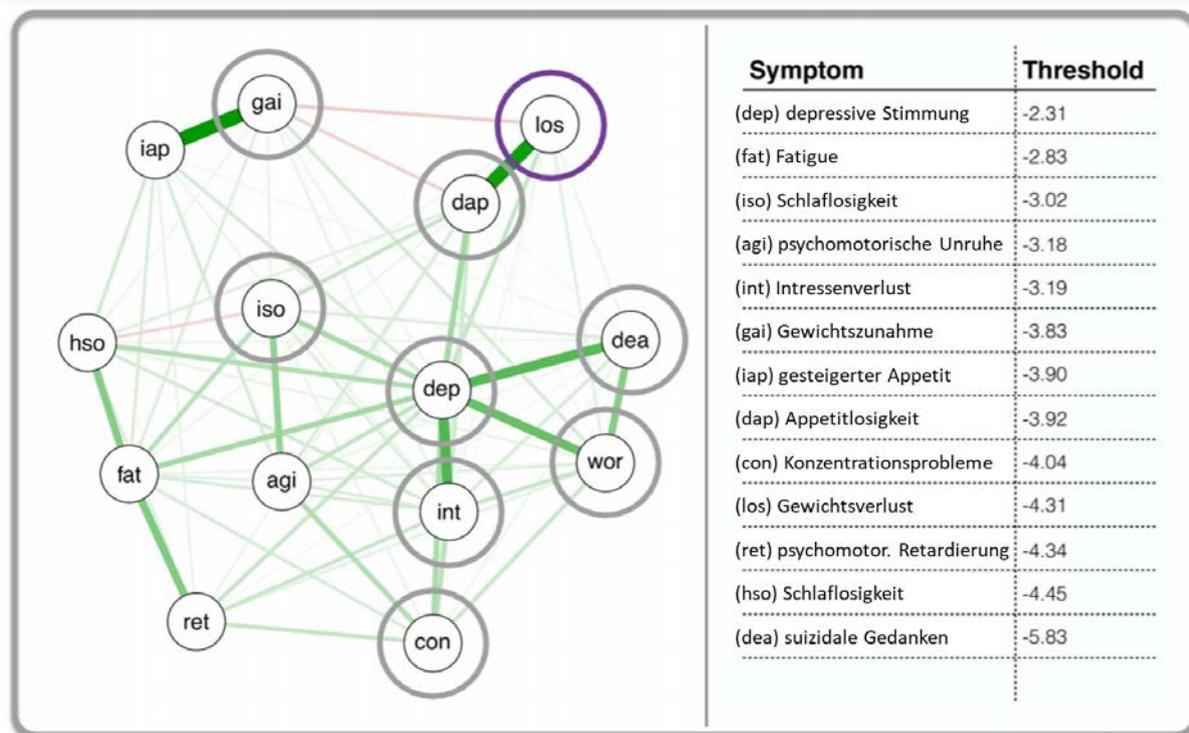
Die Netzwerktheorie geht davon aus, dass die Depression (wie auch andere psychiatrische Erkrankungsbilder) beschrieben werden kann, als komplexes System miteinander verwobener Einzelsymptome (6). Die Ausprägungen der Einzelsymptome in einer depressiven Episode stellen danach nicht determinierte Auswirkungen einer eindeutig zuordenbaren kausalen Erkrankungsursache dar, wie dies in vielen anderen Indikationen, wie z.B. in der Infektiologie, gegeben ist (7).

Aus der Beobachtung depressiver Störungen ergibt sich, dass ihre einzelnen Symptome sich gegenseitig bedingen. Damit begünstigt das Auftreten eines Symptoms das Auftreten bestimmter weiterer Symptome (4). Abbildung 3-1 zeigt die Verknüpfungen zwischen einzelnen depressiven Symptomen nach Cramer (2016), welche stärker oder weniger stark ausgeprägt sind – je nach Stärke der Einflussnahme ihrer Verknüpfungen mit jeweils anderen Symptomen. In dieses Netzwerkmodell gehen die 14 Symptome eines Erhebungsinstrumentes 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.

Entsprechend der Konvention dynamischer Netzwerke, zeigt eine räumliche zentrale Anordnung eines einzelnen Symptoms im Netzwerk an, dass dieses Symptom besonders viele Verknüpfungen zu anderen Symptomen ausgeprägt hat. Die depressive Stimmung steht im Zentrum der Grafik dieses dynamischen Netzwerks und ist im Komplex mit allen weiteren depressiven Einzelsymptomen verbunden. Dies bedeutet, dass die depressive Stimmung – als ein Hauptsymptom depressiver Symptomatik gemäß ICD-10 – sich auf sehr viele weitere Einzelsymptome einer Depression wechselseitig auswirkt, aber ihrerseits auch von den anderen Symptomen beeinflusst wird: Starke Verknüpfungen zeigen sich ebenfalls zwischen depressiver Stimmung (dep) und Interessenverlust (int), sowie depressiver Stimmung und dem Gefühl von Wertlosigkeit (wor) sowie suizidalen 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 Schwellenwert. Diese Schwellenwerte 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 Schwellenwert (4).



Quelle: modifiziert nach (4)

Abbildung 3-1: Verknüpfungen einzelner depressiver Symptome einer Netzwerkanalyse

Der in diesem Artikel dargestellte starke Zusammenhang zwischen dem Hauptsymptom depressiver, gedrückter Stimmung und Suizidgedanken steht im Einklang mit der Literatur, die für Antidepressiva einen positiven therapeutischen Effekt auf die depressive Symptomatik insgesamt, sowie insbesondere auch auf das Einzelsymptom akuter suizidaler Gedanken, jedoch nicht für die Vermeidung weiterer Suizidversuche, im Sinne suizidaler Handlungen, beschreibt (8, 9).

Das relativ neuartige Regressionsverfahren der Netzwerktheorie trägt so zum einen zu Erkenntnissen über die relativ höhere Bedeutung bestimmter Einzelsymptome gegenüber anderen Einzelsymptomen des jeweils betrachteten Erkrankungsbildes bei, da diese Einzelsymptome besonders viele und/oder besonders starke Verbindungen zu weiteren Symptomen aufweisen (10). Zum anderen erlaubt dieser Ansatz, die Dynamik der Ausprägung und gegenseitigen Einflussnahme auftretender depressiver Einzelsymptome im Zeitverlauf detailliert zu analysieren. Für das Erkrankungsbild der Depression stellt dies eine bedeutsame neue und zusätzliche Information gegenüber der etablierten Betrachtungsweise vorbestehender Klassifikationssysteme dar, nach der die Anzahl auftretender Einzelsymptome addiert werden, um daraus summarisch die Schwere der auftretenden depressive Episode zu bestimmen (3, 4, 11).

### **Überblick über Suizidalität bei Patienten mit depressiver Grunderkrankung**

Das Anwendungsgebiet beschreibt die Behandlung von Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode mit Esketamin als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Dies bedeutet, dass die von dem Anwendungsgebiet umfassten Patienten unter einer depressiven Grunderkrankung leiden und in ihrer aktuellen depressiven Episode eine akute Suizidalität entwickelt haben, sodass ihr Zustand einem psychiatrischen Notfall entspricht (12). Eine leitliniengerechte Behandlung dieser Patienten sollte daher den Standards der Leitlinie der DGPPN für die Notfallpsychiatrie folgen.

In den weiteren Abschnitten wird daher auf den engen Zusammenhang von Suizidalität und depressiver Symptomatik eingegangen, deren gemeinsames Auftreten in obiger Beschreibung des Anwendungsgebiets bereits festgehalten ist.

Den Gedanken über den eigenen Tod und auch den Gedanken, dem eigenen Leben selbst ein Ende zu setzen, erleben sehr viele Menschen im Verlauf ihres Lebens (12). Unter Suizidalität, wie sie im Weiteren im Kontext des Anwendungsgebiets betrachtet wird, werden jedoch alle Denk-, Erlebens- und Verhaltensweisen von Menschen verstanden, die in Gedanken durch aktives Handeln oder passives Unterlassen den eigenen Tod anstreben bzw. als mögliches Ergebnis einer (unterlassenen) Handlung in Kauf nehmen (12-14).

Die besondere Bedeutung des Zusammenhangs von Suizidalität und depressiver Symptomatik ist in Leitlinien und Literatur vielfach belegt (2, 12, 13, 15, 16). Die Suizidrate von an Depression erkrankten Patienten wird als 30-fach so hoch angegeben, im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung (17). Auch wurde im Rahmen psychologischer Autopsie-Studien von Suizidenten bei 40 bis 70% der Verstorbenen ausgeprägte depressive Symptome festgestellt (8).

Das Erleben depressiver Symptomatik kommt in der vorgenannten Definition von Suizidalität auch für Patienten mit depressiver Grunderkrankung deutlich zum Ausdruck. Denn die einschlägige Gemütslage der von Depression betroffenen Patienten mit sich aufdrängenden akuten suizidalen Gedanken ist gekennzeichnet durch affektive-kognitive Einengung, Hoffnungslosigkeit und Schuldgefühle sowie eine pessimistische Grundeinstellung. Durch diese so eingeengte Wahrnehmung dieser Patientengruppe beinhaltet das individuelle Erleben ihrer depressiven Symptomatik, den eigenen Tod – aus jeweils unterschiedlichen Motiven – zu antizipieren, gedanklich zuzulassen oder sogar so stark zu motivieren, dass gegebenenfalls ein Suizidversuch geplant und möglicherweise unternommen wird. Vor diesem Hintergrund stellen suizidale Gedanken ein sehr bedeutsames Einzelsymptom depressiver Symptomatik gemäß ICD-10 dar (2).

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) von 2015 zur unipolaren Depression beschreibt für Patienten mit depressiver Grunderkrankung, die mit depressiver Symptomatik unmittelbar verbundenen Gefühle von großer Hoffnungslosigkeit, Hilfslosigkeit, Wertlosigkeit und Schuld als wesentliche Risikofaktoren für Suizidalität (2). Aus den Ausführungen dieser Leitlinie wird – neben anderen Einzelsymptomen depressiver Symptomatik – insbesondere die hohe Bedeutung des Gefühls großer Hoffnungslosigkeit als Risikofaktor von Suizidalität deutlich, was auch in der Leitlinie der DGPPN für die Notfallpsychiatrie sowie der Literatur Bestätigung findet (12, 15, 18).

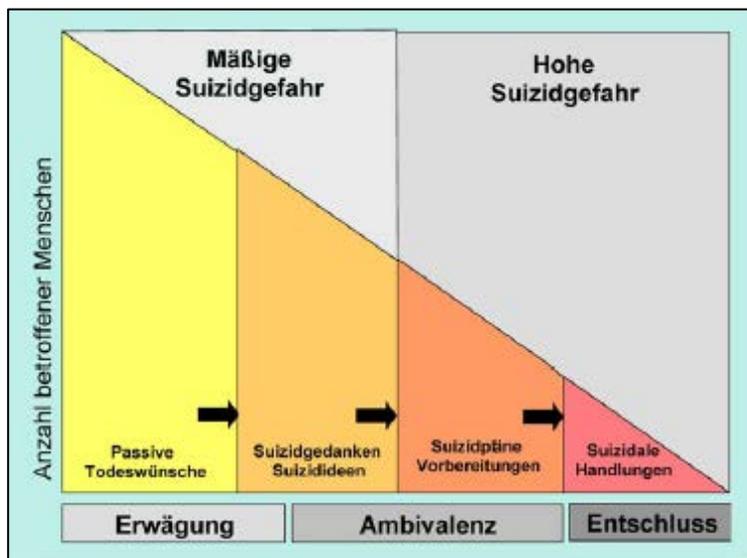
Daneben zeigen Untersuchungen, dass bei Patienten mit Depression und akut suizidalen Gedanken ein weiterer wesentlicher Risikofaktor für einen Suizidversuch die Dauer ist, die der Patient in depressiver Symptomatik verbringt. Ferner ist die Wahrscheinlichkeit für einen Suizidversuch während einer andauernden depressiven Episode um das 21-fache und während partieller Remission um das Vierfache erhöht, im Vergleich zu der Zeit, die ein Patient in voller Remission verbringt (19, 20). Hieraus wird die Bedeutung von Dauer und Schwere depressiver Symptomatik eines Patienten, einschließlich des Symptoms suizidaler Gedanken, für die Gefahr, einen Suizidversuch zu unternehmen, deutlich. Die Literatur beschreibt daher eine effektive antidepressive Behandlung als bedeutsamen Beitrag zur Suizidprävention (20).

In der Behandlungspraxis haben sich eigenständige Modelle zur Beschreibung der Ausprägung von Suizidalität etabliert (13, 17). Gerade bei Patienten mit depressiver Grunderkrankung orientiert sich die Beschreibung von Suizidalität im Zeitverlauf an einer zunehmenden Schwere ihrer Ausprägung, angefangen vom passiven Todeswunsch und Suizidgedanken, die sich mit zunehmendem Handlungsdruck zu konkreten Suizidplänen und Suizidversuchen entwickeln können. Diese Annahme einer kontinuierlich zunehmenden Entwicklung suizidaler Symptome wird in der Fachliteratur als Kontinuitätsannahme bezeichnet, und ist ein wichtiges theoretisches Element etablierter Modelle aus dem deutschsprachigen Raum zur Beschreibung von Suizidalität im Kontext unipolarer Depression (12, 17).

Das Entwicklungsmodell von Pöldinger (2) unterscheidet – ähnlich wie die internationale Fachliteratur (21) – die folgenden Stufen suizidaler Symptome und beschreibt jeweils ihre möglichen Ausprägungen:

- Wunsch nach Ruhe oder Pause (passiver Todeswunsch)
- Suizidgedanken/Suizidideen
- Suizidpläne/Suizidvorbereitungen
- suizidale Handlungen

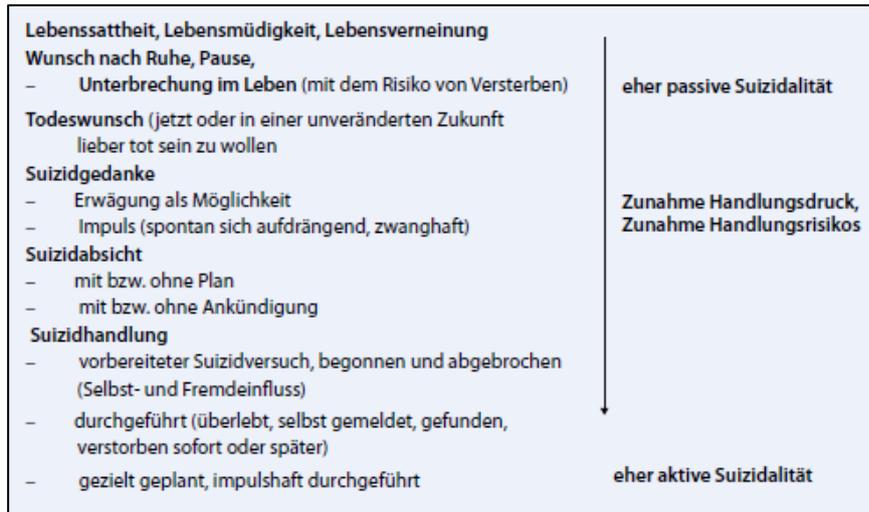
Diesen Ausprägungen von Suizidalität werden drei Phasen zugeordnet, die als Erwägungs-, Ambivalenz- und Entschlussphase bezeichnet werden. Sie stellen die Stadien der Entwicklung suizidalen Verhaltens dar und geben das Risiko der bevorstehenden Suizidgefahr an (Abbildung 3-2) (22).



Quelle: (22)

Abbildung 3-2: Ausprägungen von Suizidalität nach Pöldinger

Auch Wolfersdorf orientiert sich, mit Verweis auf die Annahme einer kontinuierlichen Zunahme akuter Suizidalität, an dem Modell von Pöldinger, ersetzt jedoch die drei oben genannten voneinander nicht eindeutig abgegrenzten Entwicklungsphasen durch zwei Pole: Auf der einen Seite passive Suizidalität, die sich mit zunehmendem Handlungsdruck und damit mit zunehmendem Handlungsrisiko zu aktiver Suizidalität auf der anderen Seite entwickelt (Abbildung 3-3) (13).



Quelle: (13)

Abbildung 3-3: Formen von Suizidalität: Kontinuitätsannahme mit Handlungskonsequenzen nach Wolfersdorf

In beiden Modellen wird deutlich, dass das Ausmaß, die Stärke und die Intensität auftretender, sich dem betroffenen Patienten ggf. aufdrängender suizidaler Gedanken das Unterscheidungsmerkmal für die Einordnung seiner Suizidalität in eine passive oder eine aktive Form darstellt.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Auftreten des Einzelsymptoms suizidaler Gedanken bei Patienten mit unipolarer Depression durch die Leitlinie als sehr häufig charakterisiert wird (2). Dies entspricht den Ergebnissen beispielsweise einer epidemiologisch repräsentativen Untersuchung von Patienten mit einer Major Depression in Finnland, die sich in medizinischer Versorgung befunden haben. Bei über 50% dieser Patienten wurden suizidale Gedanken diagnostiziert; 15% dieser Patienten hatten in der aktuellen depressiven Episode einen Suizidversuch unternommen (20, 23).

Beiden genannten Modellen liegt die Annahme einer kontinuierlich zunehmenden Akuität für einen möglicherweise bevorstehenden Suizidversuch zu Grunde. Sie dienen der Diagnose- und Therapiefindung durch den behandelnden Arzt (22).

Diese Kontinuitätsannahme gilt in der Behandlungspraxis im Regelfall insbesondere für Patienten mit Suizidalität, die an einer depressiven Grunderkrankung leiden. Sie berücksichtigt einen Zeitraum bis zu einem Suizidversuch von zwei und mehr, bis zu zehn Jahren (24). Dennoch kann es auch bei diesen Patienten mit einer sich aufbauenden Entwicklung von Suizidalität, möglicherweise aufgrund von Tagesschwankungen ihrer depressiven Stimmung, zu Verläufen von Suizidalität mit unvermittelter Veränderungen des Zustands, bis hin zu unvermuteten, plötzlich auftretenden Suizidversuchen kommen (2, 12). Diese Verläufe stellen jedoch bei Patienten, die originär an einer depressiven Grunderkrankung leiden und von dem oben genannten Anwendungsgebiet direkt umfasst sind, die Ausnahme dar und werden als selten bezeichnet (12).

Patientengruppen mit überraschend und plötzlich auftretenden Suizidversuchen, weisen häufig mehrere Risikofaktoren auf und leiden häufig nicht an einer depressiven Grunderkrankung. So stellen zum Beispiel Persönlichkeitsmerkmale wie u.a. Impulsivität, Aggressivität (25, 26) sowie Ängste, bzw. Angststörungen (15, 27, 28) aber auch das Auftreten weiterer psychiatrischer oder somatischer Erkrankungsbilder (16), bekannte Risikofaktoren (2) für die Entwicklung gesteigerter Formen von Suizidalität (26, 29) dar. Weiterführend sind psychosoziale Krisen, z.B. aufgrund von Substanzmissbrauch oder Arbeitslosigkeit, wie auch allgemeine Krisen, i.S. etwa wirtschaftlicher Krisen, anerkannte weitere Risikofaktoren für Suizidalität (2, 13). Treten diese Risikofaktoren zusätzlich zu Hoffnungslosigkeit und depressiver Symptomatik (17, 25) auf, können sie das plötzliche Auftreten suizidaler Handlungen begünstigen (20, 27).

Für diese Patientenpopulation ohne depressive Grunderkrankung wird das plötzliche Auftreten von akuter Suizidalität – auch verbunden mit Suizidversuchen mit kurzer Entschlusszeit von teilweise deutlich unter einem Jahr, häufig auch unter dem spontanen Einfluss besonders einschneidender Lebenssituationen – als relativ häufig beschrieben (24, 27). Bei diesen von Suizidalität betroffenen Menschen wird häufiger das Auftreten einer sogenannten sekundären depressiven Episode beobachtet, die ihrerseits aus erlebten widrigen Lebensumständen entstehen kann (12).

Zusammenfassend ist also für den Verlauf akuter Suizidalität bei Patienten mit einer depressiven Grunderkrankung, im Regelfall ein kontinuierlicher Anstieg ihrer Suizidalität bis hin zu einem möglichen Suizidversuch charakteristisch. Das Auftreten eines oder mehrerer der oben genannten Risikofaktoren kann eine solche Entwicklung auch bei den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten beschleunigen. Ein raptus-artiger Verlauf ist bei diesen Patienten selten; er kann jedoch im Einzelfall durch plötzlich hereinbrechendes tiefes Schmerzempfinden ausgelöst werden. Ein solcher Verlauf wird auch als Raptus melancholicus bezeichnet (12).

Für die äußerst kritische Lebenssituation des psychiatrischen Notfalls mit akuter Suizidalität wird – gerade für die Patienten mit depressiver Grunderkrankung und ausgeprägter suizidaler Symptomatik – die Zunahme kognitiver und emotionaler Einengung als typisch beschrieben. Diese ist verbunden mit der beobachtbaren Hilflosigkeit der Patienten, bestehende Konflikte oder Krisen zu lösen. In dieser als besonders hoffnungslos erlebten Situation entsteht eine Aggression des Patienten gegen sich selbst, deren Auflösung in Suizid resultiert (13, 15). Die von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten befinden sich somit in einer persönlichen Krisensituation und werden in der Literatur als hilfesuchend beschrieben. Daraus leitet sich ein deutlicher Behandlungsauftrag der Patienten an ihren behandelnden Arzt ab (17), dessen inhaltlicher Anspruch an Psychiater, Psychotherapeuten oder klinischen Psychologen qua ihrer besonderen fachlichen Spezialisierung höher eingeordnet wird, als bei Ärzten der Allgemeinmedizin oder anderer ärztlicher Fachrichtungen (17).

Gemäß aktueller DGPPN Leitlinie Notfallpsychiatrie von 2019 betrachtet die Psychiatrie Suizidalität vor dem Hintergrund einer psychischen Erkrankung wie insbesondere der Depression daher als Ausdruck eines psychiatrischen Notfalls. Entsprechend der Einteilung möglicher Formen psychiatrischer Notfälle werden in dieser Leitlinie Suizidgedanken ohne konkrete Pläne als relative Notfallindikation, dagegen konkrete Suizidpläne oder konkrete Suizidvorbereitungen sowie der erfolgte Suizidversuch als absolute Notfallindikationen betrachtet (15). Bei absoluter Notfallindikation ist eine stationäre Aufnahme indiziert, ggf. auch gegen den erklärten Willen des Patienten.

Der Behandlungskontext der Leitlinie für die Notfallpsychiatrie bezieht sich – auch für die hier genannte relative Notfallindikation – per Definition auf den Notfall, i.S. einer Betreuung durch den hinzugerufenen Notarzt, die somatische Notfallambulanz sowie insbesondere die Notaufnahme psychiatrischer Kliniken, also Leistungserbringer der stationären Versorgung. Die präklinische Notfallversorgung von Patienten kann sich dagegen auch auf den Bereich der ambulanten Versorgung durch Haus- oder Fachärzte beziehen (15).

Auch für die ambulante also beispielsweise hausärztliche Versorgung aller Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode fordert die Fachliteratur – aufgrund einer nur möglicherweise bestehenden, besonderen Risikolage – das eventuelle Risiko vorliegender suizidaler Gedanken im Erstgespräch grundsätzlich immer im offenen Dialog abzuklären (17). Sollte der ambulante behandelnde Arzt eine Notfallindikation, etwa i.S. konkreter Suizidpläne erkennen, ist er gehalten, seinen Patienten in eine geeignet qualifizierte stationäre Behandlung zu überführen. Dies wird als grundlegende Anforderung an das ärztliche Handeln beschrieben, welches auch von juristischer Seite zum Schutze der Patienten gefordert wird (17).

### **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 (30). Vor diesem Hintergrund geht das Vulnerabilitäts-Stress-Modell zur Analyse der Pathogenese einer Depression ebenfalls von dem multifaktoriellen Zusammenspiel auslösender Faktoren aus (31, 32).

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 (33-35). 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 (34).

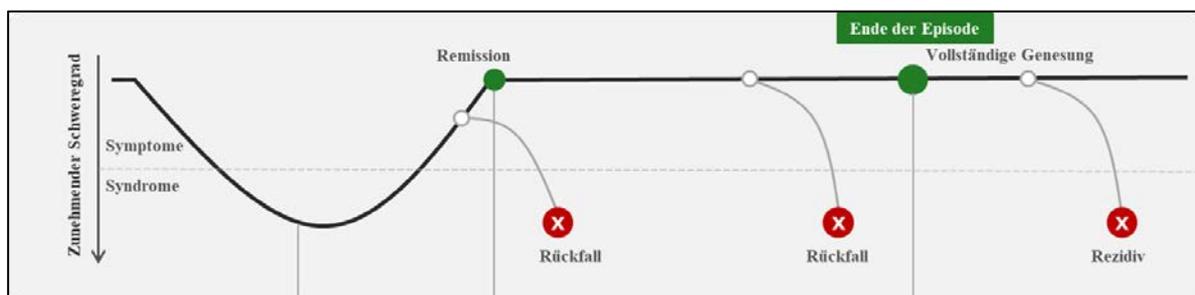
Die neuronale Plastizität beschreibt die Eigenschaft von Synapsen, Nervenzellen sowie Hirnarealen, sich in Abhängigkeit ihrer willkürlichen wie unwillkürlichen Verwendung in der Ausprägung ihres strukturellen Aufbaus zu verändern (36). Eine grundlegende Bedeutung der neuronalen Plastizität mit ihrer 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 (33-35, 37).

### Natürlicher Verlauf einer depressiven Episode

Der psychiatrische Notfall tritt zu einem unbestimmten Zeitpunkt während einer zugrundeliegenden depressiven Episode auf. Diese akute Situation muss gesondert betrachtet und behandelt werden. Im Folgenden wird auf den Verlauf der zugrundeliegenden depressiven Episode eingegangen.

Die depressive Grunderkrankung verläuft bezogen auf die Allgemeinheit aller an Depression erkrankten Patienten in (wiederkehrenden) Episoden mit unterschiedlicher Dauer von einigen Wochen bis zu mehreren Monaten (2). Dabei zeigt sich eine große interindividuelle Variabilität der auftretenden depressiven Symptomatik, die sich beispielsweise in der stärkeren Ausprägung eher vegetativer und/oder eher kognitiver Symptome, wie etwa suizidaler Gedanken äußern kann.

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. Die folgende Abbildung 3-4 gibt einen grundsätzlichen Überblick über den Verlauf depressiver Episoden. Akute Suizidalität führt zu einer zunehmenden Verschlechterung der depressiven Symptome, wie auch links in der Abbildung zu sehen, stellt jedoch eine akut zu behandelnde Situation dar, die nicht den gesamten Verlauf der depressiven Episode mit einschließt.



Quelle: in Anlehnung an (2)

Abbildung 3-4: Krankheitsverlauf der depressiven Episode mit akuter Suizidalität

Der Verlauf jeder 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 zumindest 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 Leitlinie der DGPPN 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 (31).

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% aller an Depression erkrankten 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 (31). 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).

### **Natürlicher Verlauf einer depressiven Episode mit einem psychiatrischen Notfall durch akute Suizidalität**

Strukturell unterscheidet sich der Verlauf depressiver Episoden mit akuter Suizidalität nicht von anderen depressiven Episoden. Wie oben ausgeführt, kann sich jedoch – im Einklang mit der Kontinuitätsannahme – eine sich aufbauende Exazerbation der depressiven Grunderkrankung einstellen (15). Diese kann in einem – nach ärztlichem Ermessen bestätigtem – psychiatrischen Notfall resultieren, der dann bei diesen Patienten zu einem erheblichen Maß an Selbstgefährdung führt.

Dabei muss diese sich aufbauende Entwicklung auch bei Patienten mit depressiver Grunderkrankung von eher passiver zu aktiver Suizidalität im Einzelfall nicht linear verlaufen. Auch bei diesen Patienten kann es zu zyklischen Veränderungen ihrer suizidalen Gedanken kommen. Diese Veränderungen können im Einzelfall bis hin zu unvermuteten, plötzlich auftretenden Suizidversuchen führen (2, 12).

Somatische und psychiatrische Komorbidität, krisenhafte Lebensumstände, die individuellen Persönlichkeitsmerkmale sowie die jeweilige Ausprägung der Symptomatik des Patienten können als anerkannte Risikofaktoren einen solchen ungünstigen Verlauf erheblich begünstigen (17). Hieraus wird der multifaktorielle Charakter unterschiedlicher mitursächlicher Gründe für Suizidalität, die deren Entstehung und Manifestation begünstigen, deutlich (13). Dies steht im direkten Einklang mit dem oben genannten multifaktoriellen Zusammenspiel auslösender Einflussfaktoren einer Depression. Daher sind, gemäß Leitlinie, zu der Einschätzung der Schwere auftretender Suizidalität eines Patienten, seine Persönlichkeit, seine Lebenserfahrungen, aktuell bestehende Erkrankungen sowie biologisch-genetische Faktoren individuell zu berücksichtigen (15).

Für Patienten, die einmal einen Suizidversuch unternommen und überlebt haben, ist es charakteristisch, dass etwa ein Drittel dieser Menschen im Verlauf ihres weiteren Lebenswegs erneut einen oder auch ggf. mehrere Versuche unternehmen. Von diesen Menschen versterben etwa ein Drittel an einem weiteren Suizidversuch (17). Die besondere Häufung weiterer Suizidversuche dieser Patienten wurde vielfach untersucht und bestätigt (16).

Der Suizidversuch wird daher auch als der härteste Prädiktor für suizidales Handeln bezeichnet (17).

### **Klassifikationsschemata und Einteilung depressiver Episoden nach Stadien**

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung depressiver Episoden finden zwei etablierte 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).

In dem gleichlautend benannten Abschnitt in Modul 3 A dieses Dossier befindet sich eine Übersicht über beide Klassifikationssysteme, die jeweils für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant sind.

### **Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten**

Die internationale (21) wie deutschsprachige Fachliteratur (8, 16, 17, 31, 38, 39) sowie die Leitlinie der Notfallpsychiatrie (15) beschreiben deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede von Patienten, die unter akuter Suizidalität leiden.

So sind akut suizidale Gedanken, Suizidplanung sowie der -versuch bei jüngeren Frauen numerisch deutlich stärker ausgeprägt als bei Männern, während die Anzahl vollzogener Suizide bei Männern diejenige bei Frauen um ein Mehrfaches übersteigt (31). Die Formen angewandter Hilfsmittel für einen Suizidversuch werden bei Männern mit härteren, akut tödlicheren Mitteln beschrieben als bei Frauen (8, 40). Die Rate von Suizidversuchen wird im Alter als insgesamt abnehmend beschrieben, während die Anzahl vollzogener Suizide ansteigender Natur ist und bei den über 75-jährigen am Höchsten ist (31). Insbesondere ältere Männer stellen eine besondere Risikogruppe für Suizid dar (2, 31, 40).

In Bezug auf die Entstehung der Planung eines Suizidversuchs überwiegen bei älteren Menschen eher Formen einer sich über die Zeit aufbauenden Suizidalität in Verbindung mit einer Major Depression als Grunderkrankung. Dagegen erfolgt ein Suizidversuch bei jüngeren Menschen eher spontan und ist häufiger mit Impulsivität und Aggressivität assoziiert (16, 26).

Diese und vergleichbare Erkenntnisse sind für die Suizidforschung und -prävention äußerst relevant, um im Weiteren individuellere und nach spezifischen Patientengruppen differenzierte Präventions- und Behandlungsstrategien zu entwickeln. Sie werden in diesem Abschnitt jedoch nicht weiter ausgeführt, da sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Auswirkungen auf Behandlungsstrategie und Behandlungsform betroffener Patienten haben.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Anwendungsgebiet B dieses Dossiers betrachtet eine aus gesamtgesellschaftlicher Sicht bedeutsame Untergruppe von Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei denen sich im Verlauf ihrer aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode eine akute Exazerbation ausgeprägt hat (15). Ausgehend von einer eher passiven Suizidalität können sich bei diesen Patienten mit zunehmendem Handlungsdruck konkrete Suizidpläne bis hin zum Suizidversuch entwickeln (15). Dementsprechend werden diese Patienten in der einschlägigen Leitlinie der Notfallpsychiatrie (15) – nach ärztlichem Ermessen - einer Form des psychiatrischen Notfalls zugeordnet, der dringend einer sofortigen und intensivierten Behandlung bedarf

Diese Patienten erleben eine erheblich schwerer ausgeprägte depressive Symptomatik, als Patienten mit einer reinen mittelgradigen oder schweren depressiven Episode. Sie ist charakterisiert durch suizidale Gedanken in Verbindung mit akutem Handlungsdruck, Gefühlen von Wertlosigkeit und Schuld, Hilfs- und Hoffnungslosigkeit sowie gleichzeitig auftretender tiefer depressiver Symptomatik, verbunden mit Konzentrationsschwierigkeiten, Schlaflosigkeit, schwerer Müdigkeit, Anhedonie, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (16, 41, 42).

In der Krisensituation akuter Suizidalität ist das innere Erleben dieser Patienten erheblich verändert und gekennzeichnet durch gedankliche Einengung auf eine objektive und/ oder subjektiv erlebte, nicht zu bewältigende Not, die ihren Ursprung in sehr vielfältigen Gründen in der Lebenssituation der Patienten haben kann. Aus den Gefühlen tiefer Hilf- und Hoffnungslosigkeit und den daraus entstehenden emotionalen Verwerfungen entsteht eine gedankliche Einengung der Patienten auf das Ziel, diesem ausweglosen und unlösbaren Konflikt nur durch Selbsttötung entkommen zu können (17, 42, 43).

Diese Patienten sind insoweit aus gesellschaftlicher Sicht sehr bedeutsam, als dass die öffentliche Allgemeinheit ein solidarisches Interesse daran hat, durch ein breites Spektrum suizidpräventiver Maßnahmen (8, 40), diesen hilfsbedürftigen Menschen in ihrer Krisensituation Halt und Unterstützung anzubieten (13). Denn das Verhalten von Patienten im psychiatrischen Notfall soll – aus ärztlicher Sicht – als Hilfesuche und damit als grundsätzlicher Behandlungsauftrag verstanden werden (17).

Für durch Außenstehende beobachtbare, offenkundige Situationen akuter Suizidalität im Kontext eines unternommenen Suizidversuchs steht außer Frage, dass eine Notfallsituation gegeben ist. Ein Nicht-Einschreiten, das nicht zu einer angemessenen Betreuung des Patienten in einer stationären Einrichtung führt, würde gegebenenfalls ein Vergehen wegen unterlassener Hilfeleistung gemäß § 323c StGB bedeuten (15).

Diese Dringlichkeit einer eingetretenen Notfallsituation ist auch einschlägig, wenn die aktuellen Suizidgedanken eines Patienten mit depressiver Grunderkrankung sich so aufdrängen, so akut sind, dass er einen dringenden Handlungsdruck zu suizidalen Handlungen durchlebt. In der situativen Bewertung des Patienten durch einen Arzt muss dieser, unabhängig von dem jeweiligen Behandlungssetting, von einem akuten Handlungsrisiko ausgehen (12). Für die betroffene Person kann die situative Einschätzung des behandelnden Arztes oder Facharztes für Psychiatrie eine Frage von Leben und Tod sein (17), in welcher der präventive Charakter einer stationären Einweisung aus Sicherheitserwägungen heraus, im Zweifelsfall zum Schutz des Patienten, grundsätzlich geboten erscheint (15).

Die von dem Anwendungsgebiet umfassten Patienten stellen gemäß der S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“ der Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) akut suizidale Patienten der Ausprägungsstufen 2 und 3 dar, für die eine stationäre Aufnahme und Unterbringung indiziert ist (15). Sofern diese Patienten ihrem stationären Aufenthalt nicht freiwillig zustimmen, können sie – unter Berücksichtigung der jeweiligen Gesetzeslage der Bundesländer – auch gegen ihren Willen zwangseingewiesen werden (15).

Die Zielpopulation wird zusammenfassend beschrieben, als Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die eine akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion ihrer depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischem Notfall entsprechen, benötigen (44).

Im Sinne des Stufenkonzepts der Leitlinie für eine differenzierte Versorgung von Patienten mit depressiver Grunderkrankung fokussiert das Anwendungsgebiet damit auf die Ausprägungen absoluter Notfallindikationen, die einer stationären Aufnahme bedürfen (15).

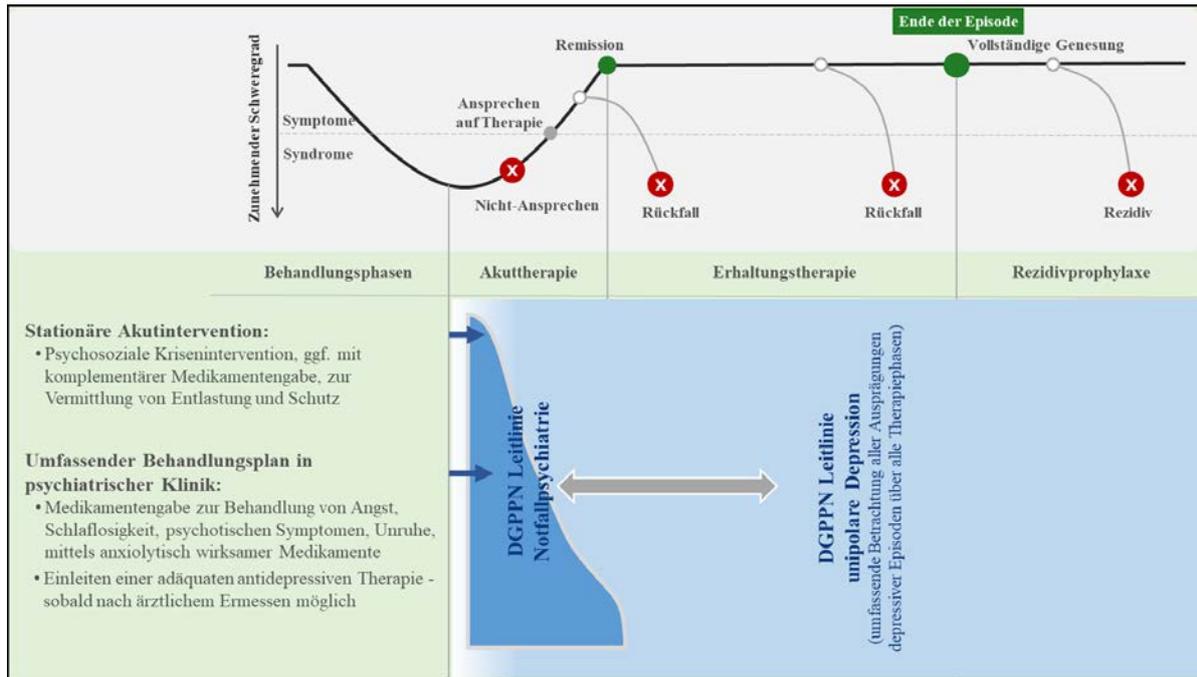
### **Therapieziele der Behandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen**

Die Therapie und Therapieziele für Patienten mit einer depressiven Episode einer Major Depression mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, können der S2k-Leitlinie entnommen werden. Die S2k-Leitlinie berücksichtigt eine Vielzahl unterschiedlicher Syndrome, die jeweils als Exazerbation einer zu Grunde liegenden affektiven Störung entstehen und bei denen von dem betroffenen Patienten eine unmittelbar drohende Selbst- oder Fremdgefährdung ausgehen. So liegt bei der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation ein akutes Auftreten und/ oder eine Exazerbation i.S. einer erheblichen Verschlechterung der Symptomatik ihrer depressiven Grunderkrankung vor. Die Leitlinie unterstützt das Therapieziel, den psychiatrischen Notfall durch eine gezielte Verbesserung depressiver Symptomatik schnellstmöglich unter Kontrolle zu bringen. Dazu sollen zunächst vegetativ geprägte Beschwerden und depressive Einzelsymptome sowie nachfolgend die depressive Gesamtsymptomatik reduziert werden.

In der Notfallpsychiatrie steht daher für die betrachtete Patientenpopulation eine akute Kurzzeitbehandlung mit dem Ziel einer extremen Verbesserung der exazerbierten depressiven Symptomatik im Vordergrund des ärztlichen Handelns (15).

Dies steht im Einklang mit dem Einvernehmen von medizinischer Fachwelt, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA, das schnelle Erreichen einer Remission als zentrales Ziel jeder Depressionsbehandlung zu definieren (2, 45-47). Allerdings hat für den behandelnden Arzt und Psychiater bei der betrachteten Patientenpopulation, mit der akuten Gefährdung, jederzeit einen Selbstmordversuch unternehmen zu können, höchste Priorität, schnellstmöglich eine maximale Reduktion der eingetretenen depressiven Symptomatik zu erreichen.

Das Therapieziel für das schnelle Erreichen der Remission lässt sich anhand der allgemeingültigen Struktur des Krankheitsverlaufs einer depressiven Episode auch für die genannte Patientenpopulation bei stationärer Behandlung in einer psychiatrischen Klinik - im Sinne einer extremen Verbesserung der depressiven Symptomatik - zusammenfassend darstellen (Abbildung 3-5). Dabei wird die große Bedeutung eines besonders schnellen Erreichens einer Response auf die antidepressive Therapie, verbunden mit möglichst einer erheblichen Verbesserung der depressiven Symptomatik, i.S. einer Remission, in der Akuttherapie im betrachteten Anwendungsgebiet deutlich. Sie dient im vorliegenden Anwendungsgebiet dazu, die der Exazerbation bei diesen Patienten zugrundeliegende depressive akute Gesamtsymptomatik schnell und wirksam zu verbessern.



Quelle: (2, 15)

Abbildung 3-5: Therapieziele der depressiven Episode, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entspricht

bzw.: beziehungsweise, DGPPN: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Die besondere Bedeutung, insbesondere des schnellen Erreichens der Remission, wird transparent aus den Daten einer epidemiologisch repräsentativen Studie aus Finnland. In der Nachbeobachtung von MDD Patienten über 5 Jahre, die initial zur Behandlung ihrer depressiven Episode stationär aufgenommen worden waren, fanden drei Viertel durchgeführter Suizidversuche noch während der betrachteten ersten depressiven Episode statt. Damit war das Risiko für einen Suizidversuch vor Eintreten der Remission 21-mal und nach Ansprechen auf die Therapie noch 4-mal so hoch, als nach Erreichen der Remission (19, 20). Die besondere Dringlichkeit einer gesicherten Behandlungsstrategie für Patienten im psychiatrischen Notfall wird auch verdeutlicht, durch Studien, die eine überproportional hohe Rate an vollzogenen Suiziden dieser Patienten noch während ihres stationären Aufenthalts dokumentieren. Dabei wurde eine besondere Häufung dieser Suizide innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme auf Station erfasst (48).

Für die Behandlung dieser Patienten ist ihrem besonderen Behandlungskontext Rechnung zu tragen: Die S2k-Leitlinie beschreibt das Behandlungsprinzip der „Akutintervention“. Diese wird in die „Prälinik“ und die stationäre Akutintervention in der psychiatrischen Klinik unterteilt (15). Die Akutintervention wird, i.S. einer Notfallversorgung, im Rahmen eines umfassenden Behandlungsplans nach stationärer Aufnahme fortgesetzt, soweit dies für den einzelnen Patienten nach ärztlichem Ermessen notwendig ist. Damit wird deutlich, dass die Akutintervention nicht scharf von dem umfassenden Behandlungsplan zur Behandlung.

Im Zeitverlauf der stationären Versorgung - nach stationärer Aufnahme in einer psychiatrischen Klinik - lässt sich so das Therapiekonzept im Rahmen der Behandlung von depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, also Patienten in einer depressiven Episode mit akuter Suizidalität, formulieren (15):

- Prälinik:

Gemäß den Ausführungen der S2k Leitlinie erfolgt die erste Akutintervention bei Patienten mit Suizidalität präklinisch, wobei sich die Suizidalität im Einzelfall allein durch die Anwesenheit von Arzt oder Rettungskräften vermindern kann (15). Bei nur ambulanter Behandlung kann diese aber nach Beendigung des Einsatzes wieder rasch exazerbieren.

Entsprechend dem Ausgangszustand des Patienten kann die Einleitung der Behandlung in der ambulanten haus- oder fachärztlichen Versorgung, einer Institutsambulanz, einem diensthabenden notärztlichen Dienst, der Notaufnahme eines Akutkrankenhauses oder auch der Notaufnahme einer psychiatrischen Klinik erfolgen (15). Jedem dieser behandelnden Ärzte obliegt die Verantwortung, eine eventuell unmittelbar drohende Selbstgefährdung zu verhindern und den Patienten einer geeigneten Versorgung – allein aus Gründen der Vorsicht und zum Schutz des Patienten – im Regelfall einer stationären Aufnahme in einer psychiatrischen Klinik zuzuführen (17, 49).

- Stationäre Akutintervention: Erste 24 bis 48 Stunden in der psychiatrischen Klinik:

In der psychiatrischen Klinik erfolgt laut S2k-Leitlinie eine fachspezifische Diagnostik und Beurteilung der Suizidalität. „Diese hat vordringlich die Einschätzung der Eigengefährdung und die Entscheidung über eine stationäre psychiatrische Behandlung auch gegen den Willen des Patienten zur Aufgabe“. Die Diagnosestellung und Behandlung der Grunderkrankung mit dem Ziel der kurzfristigen Reduktion der depressiven Symptomatik sollte unverzüglich erfolgen (15, 50).

Innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach stationärer Aufnahme geht es im Rahmen der stationären Akutintervention zum einen darum, den Zustand der lebensbedrohlichen Selbstgefährdung abzuwenden und Zeit für eine optimale Zuwendung und Fürsorge zu gewinnen: Das Therapieziel besteht in dem Angebot von Entlastung und Schutz für den Patienten.

Zum anderen geht es dem behandelnden Arzt und Psychiater um den Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung zur Stützung und Führung des Patienten, mit dem Ziel, ihm Vertrauen und Zuversicht auf eine nachhaltige Verbesserung seiner Lebenssituation zu vermitteln. Damit kann die Verringerung von Hoffnungs- und Hilflosigkeit sowie eine Lösung aus der kognitiven und emotionalen Einengung erreicht werden (2, 15). Nach Ermessen des Arztes können zur Erreichung der Therapiefähigkeit der Patienten Benzodiazepine und andere anxiolytisch wirksame Medikamente i.S. einer symptomatischen Therapie verabreicht werden (50).

- Umfassender Behandlungsplan in der psychiatrischen Klinik (Kurzzeitbehandlung):

Im Rahmen des umfassenden Behandlungsplans wird die psychosoziale Krisenintervention für den Ausbau der Arzt-Patienten-Beziehung zur Stützung und Führung des Patienten fortgeführt.

Nach Herstellung der Therapiefähigkeit des Patienten bestehen die Therapieziele einer pharmakologischen Intervention, insbesondere in den ersten wenigen Tagen der Behandlung eines psychiatrischen Notfalls, zunächst in der Verbesserung der depressiven Einzelsymptomatik, v.a. in der Lösung von Angst und Spannung sowie der Reduktion des erlebten Handlungsdrucks der Patienten. Insofern die vegetativ geprägten Beschwerden wie Schlafstörung, Angst und Unruhe im Vordergrund stehen, können anxiolytisch wirksame Medikamente eingesetzt werden. Die nicht-vegetativ geprägten Symptome, die mit der Exazerbation der depressiven Grunderkrankung verbunden sind, lassen sich jedoch nicht mit anxiolytisch wirksamen Medikamenten behandeln (2, 15). Mit der eintretenden Therapiefähigkeit des Patienten entwickelt und verfolgt der behandelnde Arzt und Psychiater im Weiteren einen multimodalen und auf die patientenindividuellen Bedürfnisse hin ausgerichteten umfassenden Therapieplan (2).

Sofern aus ärztlicher Sicht im Weiteren für die betroffenen Patienten die Therapiefähigkeit gegeben ist, ist die Exazerbation der depressiven Grunderkrankung, die den psychiatrischen Notfall ausgelöst hat, schnellstmöglich zu behandeln (15). Hieraus leitet sich das Therapieziel einer schnell wirksamen Reduktion der depressiven Gesamtsymptomatik ab, die idealerweise zugleich auch kausal ansetzt. Optimalerweise soll die erhebliche Verschlechterung der depressiven Grunderkrankung kausal therapiert werden, um so die Notfallsituation zu entschärfen und schnellstmöglich ein Ansprechen auf eine antidepressive Therapie zu erreichen (15). Daraus leitet sich das Therapieziel einer kurzfristig wirksamen Reduktion sowie Remission – im Sinne einer extremen Verbesserung – der depressiven Symptomatik ab. Diese dient v.a. der Reduktion solcher vordringlich auftretender depressiver Symptomatik, die die Kognition, die Stimmung und den Antrieb – sowie im Kontext des definierten Anwendungsgebiets akut suizidale Gedanken und Hoffnungslosigkeit – beeinflussen (2).

Eine weitere Therapieoption mit raschem Wirkeintritt, die zur Senkung des Suizidrisikos eingesetzt wird, bietet die Elektrokonvulsionstherapie (EKT). Die EKT ist ein apparatives Verfahren, bei dem unter Narkose und Muskelrelaxation durch Applikation von Stromimpulsen über Elektroden auf der Kopfhaut des Patienten ein generalisierter Krampfanfall induziert wird, um hierüber eine antidepressive Wirkung hervorzurufen. Gemäß DGPPN Leitlinie zur unipolaren Depression kommt die EKT auch als wirksame Behandlung bei schweren depressiven Episoden zum Tragen, in denen ein besonders dringliches Zustandsbild vorliegt, wie z.B. vital bedrohliche oder schwer suizidale Situationen. Dementsprechend empfiehlt die DGPPN Leitlinie zur unipolaren Depression die EKT bei schweren, vital bedrohlichen depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht zu ziehen (2).

### 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.*

#### **Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen**

Wie auch bei anderen medizinischen Notfällen besteht bei einem psychiatrischen Notfall eine unmittelbare Selbstgefährdung, die eine dringende Intervention erforderlich macht.

Bei akuter Suizidalität im Rahmen einer depressiven Episode sollte eine Aufnahme in eine geeignete stationäre Einrichtung erfolgen (15). Für die Entscheidungsfindung angemessener therapeutischer Maßnahmen definiert die Leitlinie, in Anlehnung an die vorgestellten Modelle zur Beschreibung von Suizidalität, drei Stufen ihrer Ausprägung. Bereits in der ersten schwächeren Ausprägung, die über Lebensüberdruss-Gedanken beziehungsweise passive Todeswünsche zum Ausdruck kommt, sieht die Leitlinie das Angebot einer stationären psychiatrischen Aufnahme des Patienten vor. Für die beiden weiteren Stufen, die durch konkrete, aktive Suizidgedanken zunächst ohne bzw. zunehmend mit konkreten Planungen und Handlungsdruck bzw. den Suizidversuch selbst definiert sind, können auch Zwangsmaßnahmen gegen den erklärten Willen des betroffenen Patienten zu dessen eigenem Schutz Anwendung finden (15).

Unter Berücksichtigung des Zeitverlaufs sind im Rahmen der stationären Akutintervention vor der Einleitung pharmakologischer Maßnahmen, die Möglichkeiten der psychotherapeutischen Krisenintervention anzuwenden. Dazu zählen – neben der kontinuierlichen Überwachung des Patienten (bis hin zu einer 1:1 Betreuung) und der Entfernung von Gegenständen, mit denen sich der Patient gefährden oder suizidieren kann – v.a. der Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung. Bereits der Aufenthalt im stationären Rahmen sowie insbesondere das intensive psychosozialfundierte Gesprächsangebot, i.S. einer Krisenintervention, soll dem Patienten möglichst das Gefühl von Entlastung von seinen Sorgen, dem erlebtem Handlungsdruck einen Suizidversuch zu unternehmen sowie gleichzeitig das Gefühl angebotenen Schutzes vermitteln. Dabei gibt es, entsprechend der Leitlinie für die Notfallpsychiatrie, keine etablierten psychotherapeutischen Methoden oder Techniken, die spezifisch auf die Therapie von Suizidalität ausgerichtet wären, sowie auch keine Studienlage höherer Evidenz zu ihrer Therapie (2, 15, 17). In Ergänzung dazu finden sich in der Fachliteratur auch aus dem deutschsprachigen Raum aktuell erste Hinweise auf Evidenz, die die Eignung von Manualen zur angeleiteten Selbsthilfe für Patienten nach Suizidversuch - im Sinne einer relevanten Reduktion weiterer Suizidversuche über einen Zeitraum von zwei Jahren - beschreiben (51).

Mit der Therapiefähigkeit des Patienten soll dieser in der psychiatrischen Klinik entsprechend eines umfassenden Therapieplans behandelt werden. Dazu werden im Bedarfsfall zur Lösung von Angst und Spannung sowie Reduktion des Handlungsdrucks zunächst v.a. Benzodiazepine oder alternativ andere sofort wirksame, angst- und spannungslösende Medikamente wie Promethazin angewendet. Benzodiazepine binden an Gamma-Aminobutric Acid (GABA)-Rezeptoren und verstärken die hemmende GABA-Wirkung im Gehirn. Hierdurch kommt es zur schnell einsetzenden klinischen Wirkung der Anxiolyse, Sedierung, Relaxierung und Antikonvulsion. Bei Vorliegen psychotischer Symptome wird eine Kombination mit einem Antipsychotikum empfohlen (2, 15). Derzeit liegt begrenzte Evidenz für die kombinierte Anwendung von Benzodiazepinen und oralen Antidepressiva für die betrachtete Patientenpopulation vor, nach der ein möglicher Nutzen eines schnelleren Ansprechens auf die antidepressive Therapie abgewogen werden muss, gegen erhöhte Unfall-, Sturzrisiken sowie dem gegebenen Abhängigkeitspotential dieser Wirkstoffe (2, 15, 52).

Im Einklang mit den zuvor beschriebenen Maßnahmen wird im Rahmen der Kurzzeitbehandlung gemäß eines umfassenden Behandlungsplans – sofern nach ärztlichem Ermessen vertretbar - die Behandlung der depressiven Grunderkrankung eingeleitet, da ursächlich und schnell wirksame Medikamente zur Behandlung der der Notfallsituation ursächlich zuzuordnenden depressiven Grunderkrankung heute nicht verfügbar sind (15, 17). Gemäß S2k-Leitlinie sollten Antipsychotika, Benzodiazepine, Antidepressiva und Phasenprophylaktika bei allen Ausprägungen psychiatrischer Notfälle generell nur dann eingesetzt werden, wenn die erwünschte Wirkung auf die Zielsymptome mit einem Zeithorizont von wenigen Tagen zu erwarten ist und daher ein möglichst rasches Einsetzen der Wirkung erwartet werden kann. Für Antidepressiva ist dies aufgrund der Wirklatenz bisher verfügbarer Antidepressiva für die Patienten, die sich in einer hoch gefährdenden Notlage befinden, bisher praktisch kaum umsetzbar (15).

Der GBA weist in seiner Niederschrift zur Beratung darauf hin, dass es zusätzlich zu den Maßnahmen der akuten Suizidalität angezeigt sein kann, die medikamentöse Versorgung der zugrundeliegenden depressiven Episode zu beginnen bzw. zu optimieren (53).

### **Therapeutischer Bedarf in der Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen**

Der Leidensdruck von Patienten mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entspricht, bei einer zugrundeliegenden mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression, unterscheidet sich deutlich gegenüber Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode ohne einen psychiatrischen Notfall bzw. ohne ausgeprägte Suizidalität. Die von dem Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation weist in einer vergleichenden Untersuchung signifikant größere Belastungen ihrer depressiven Symptomatik in Bezug auf die folgenden Einzelsymptome auf: Suizidale Gedanken und Todeswunsch, Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld, Schlaflosigkeit und Schlafstörungen sowie Appetitlosigkeit, Unentschlossenheit sowie Konzentrationsprobleme (16).

Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung einer depressiven Episode mit akuter Suizidalität haben Limitationen.

In der stationären Akutintervention ist bei akuter Suizidalität, i.S. einer Selbstgefährdung des Patienten, im Rahmen einer depressiven Episode, der stationäre Aufenthalt grundsätzlich geboten (15). Die psychosozial fundierte Betreuung während des Aufenthalts kann dem Patienten Entlastung und Schutz bieten – jedoch ist sein Aufenthalt von nur vorübergehender Dauer und stellt an sich keinen ursächlich wirksamen Behandlungsansatz zur Therapie akuter Suizidalität dar.

In den ersten Tagen der Behandlung in einer psychiatrischen Klinik nach einem umfassenden Behandlungsplan werden in einer solchen Krisensituation Benzodiazepine u.a. vergleichbare Wirkstoffe als Begleitmedikation verwendet (15). Diese weisen zwar eine schnell einsetzende, jedoch nur rein symptomatische und den Patienten entlastende Wirkung auf, entfalten dagegen keine kausal antidepressive Wirkung. Zudem sollten Benzodiazepine aufgrund ihres Abhängigkeitspotentials nicht länger als zwei Wochen gegeben werden (2).

Das Gefühl tiefer Hoffnungslosigkeit, das sowohl ein zentrales Symptom depressiver Symptomatik und gleichzeitig einen starken eigenständigen Risikofaktor akuter Suizidalität (2, 12, 15) darstellt, verbessert sich durch eine engmaschige Kontakt- und Gesprächsgestaltung im Rahmen des stationären Aufenthalts anfänglich schnell. Sobald die Intensität dieser therapeutischen Maßnahme reduziert wird, ist die Verbesserung jedoch häufig nicht von nachhaltiger Dauer.

Die im weiteren Verlauf der Therapiephase, mit dem Ziel der antidepressiven Wirkung, gegebenen oralen Antidepressiva haben eine lange Wirklatenz, weshalb die volle antidepressive Wirkung in den ersten vier Wochen oft nicht erreicht werden kann. Untersuchungen haben weiterführend gezeigt, dass nach Initiierung einer antidepressiven Therapie sich zunächst körperliche und vegetative Aktivität verbessert, wohingegen die Auflösung der depressiven Stimmung und der negativen Gedanken, wie Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühle und suizidalen Gedanken, bei Therapiebeginn nur graduell stattfindet und sich erst im Zeitverlauf stärker ausprägt (54-56).

Die derzeit verfügbaren oralen Antidepressiva aller Wirkstoffklassen zur Behandlung depressiver Episoden führen zu einer Erhöhung der Serotonin- und/oder Noradrenalin-Spiegel am synaptischen Spalt. Der Anstieg dieser Monoamine löst eine sich nur langsam entwickelnde Kaskade von Änderungen in stimmungsregulierenden Gehirnarealen aus, was schließlich zu einer antidepressiven Wirkung führt. Es dauert jedoch mehrere Wochen, um eine messbare antidepressive Wirkung zu erzielen, und bis zu Monaten, um eine vollständige Remission der Symptome zu erreichen (2, 57). Diese Gegebenheit limitiert den Einsatz verfügbarer oraler Antidepressiva in einer psychiatrischen Notfallsituation, die auf eine Exazerbation einer depressiven Grunderkrankung mit akuter Suizidalität zurückzuführen ist (15). Eine schnelle Verbesserung der depressiven Symptomatik ist dementsprechend kaum erreichbar.

Die Leitlinie zur klinischen Untersuchung medizinischer Produkte zur Behandlung der Depression der EMA verweist auf den ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einem schnellen, kausalen antidepressiven Wirkeintritt innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen, der sich in ein schnelles Ansprechen überträgt und zu einer schnellen Remission führt (58, 59). Auch im Rahmen der Stellungnahmen zur Zulassung wurde deutlich, dass ein starker Wunsch nach einer schnell und kausal wirksamen Substanz in der Indikation des psychiatrischen Notfalls in der medizinischen Gesellschaft vorhanden ist (59).

Aus den Ausführungen der Leitlinie der Notfallpsychiatrie wird für die charakterisierte Zielpopulation ebenfalls der Bedarf an einem schnell wirksamen, entlastenden und sicheren Antidepressivum deutlich, das den Patienten bei stationärer Aufnahme gegeben werden kann und einen Wirkeintritt binnen Stunden oder nur wenigen Tagen zeigt (15).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Esketamin in der Behandlung depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen**

Für das betrachtete Anwendungsgebiet ist gegenwärtig kein schnell antidepressiv wirksames Medikament zugelassen.

Das Wirkprofil von Esketamin deckt sich in besonderer Weise mit dem vordringlichen Therapieziel der Behandlung von Patienten mit depressiven Symptomen, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen und dementsprechend einer schnellen Reduktion ihrer depressiven Symptomatik dringend bedürfen. Aufgrund der schnell einsetzenden antidepressiven Wirkung kann Esketamin in diesem Anwendungsgebiet als eine 4 Wochen Kurzzeittherapie angewendet werden. Im Einklang mit der Leitlinie der Notfallpsychiatrie kann die Gabe von Esketamin mit Erreichung der Therapiefähigkeit auf der psychiatrischen Station begonnen werden (15).

Esketamin kann seine schnelle antidepressive Wirkung bereits innerhalb von wenigen Stunden nach Gabe der ersten Dosis entfalten. Dies kann u.a. auf die schnelle Absorption von intranasalem Esketamin über die Nasenschleimhaut bei gleichzeitiger Umgehung des hepatischen First-Pass-Effekts zurückgeführt werden, was die Erreichung einer maximalen Plasmakonzentration innerhalb von 20 bis 40 Minuten ermöglicht (44).

Der antidepressive Wirkeintritt von Esketamin wurde unabhängig von Begleitfaktoren, wie dem Schweregrad der depressiven Symptomatik, der Patientenhistorie, der Medikamentenklasse gegebener oraler Antidepressiva sowie vor allem auch bei der gleichzeitigen Gabe von Benzodiazepinen beobachtet (60-62).

Bei der charakterisierten Zielpopulation trägt der schnelle Wirkeintritt von Esketamin zu einer raschen Symptomkontrolle bei. Durch die Therapie mit Esketamin kann daher das Therapieziel der schnellen Entlastung und insbesondere der Reduktion der depressiven Symptomatik erreicht werden. Esketamin dient somit unmittelbar der ursächlichen Behandlung des akuten Auftretens oder der Exazerbation der depressiven Grunderkrankung dieser Patienten.

Esketamin zeigt außerdem Behandlungsvorteile in der Reduktion des Gefühls von Hoffnungslosigkeit, welches als depressives Einzelsymptom bei Patienten mit einer depressiven Episode mit akuter Suizidalität den vielfach bestätigten (9, 16, 20, 25, 27, 63, 64) wichtigsten Risikofaktor für Suizidalität darstellt (16). Dies steht im Einklang mit Erfahrungswerten der heutigen Behandlungspraxis, nach denen der Grad der Ausprägung tiefer Hoffnungslosigkeit einen Schwere-Indikator für mögliche suizidale Handlungen darstellt. Die Behandlung mit Esketamin zeigt in der charakterisierten Zielpopulation eine signifikant schnellere Verbesserung der Hoffnungslosigkeit.

Damit kann Esketamin dem behandelnden Arzt innerhalb der 4 Wochen-Kurzzeittherapie frühzeitiger erlauben, die Umsetzung des umfassenden patientenindividuellen Behandlungsplans zu verfolgen. Er kann so mit solchen Patienten, die früher eine spürbare Entlastung der Akuität ihrer depressiven Symptomatik wie Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung und Schuldgefühle wie auch Schlaflosigkeit und Angstgefühle (16) erleben, entsprechend früher das erfolgskritische Therapieziel der Verbesserung der depressiven Symptomatik erreichen.

Zusammenfassend kommt das neuartige Wirkprinzip von Esketamin kommt über die Betrachtung des gesamten 4-Wochen-Zeitraums der Kurzzeittherapie zur Geltung. Die Therapie mit Esketamin verbessert die akute depressive Symptomatik der Patienten, die sich in einem psychiatrischen Notfall befinden, schnell und für den Patienten spürbar.

### 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**

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 (65). Diese bestverfügbare Evidenz im Bereich der Depressionsepidemiologie wird durch eine Untersuchung von Werner (2021) des Team Gesundheit ergänzt (66), die zum einen die Analyse von Steffen et al (2019) (65), basierend auf einem Datensatz der Betriebskrankenkassen (BKK) unabhängig bestätigt und darüber hinaus untersucht, welche dieser Patienten im Krankenaus stationär behandelt werden. Eine stationäre Aufnahme ist i.d.R. Voraussetzung für eine leitliniengerechte Behandlung der zugrundeliegenden Patientenpopulation (15). Den zentralen Baustein zur Bestimmung der Prävalenz der Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen bei einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10) in Deutschland stellt eine Patientenaktenanalyse der LWL Klinik Dortmund unter Leitung von Prof. Assion dar (67).

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 3-8, 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 (31). Eine der umfänglichsten Untersuchungen zur Epidemiologie der Depression haben Steffen et al. 2019 vorgelegt (65). 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“ (65). 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 (65). 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 <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes		Mittlere <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes		Schwere <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes		Mittlere <sup>a</sup> und Schwere <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes	
	% <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	% <sup>d</sup>	N	% <sup>e</sup>	N	%	N
<b>2014</b>	12,68	8.911.288	3,54	2.489.015	1,73	1.213.779	5,27	3.702.794
<b>2015</b>	13,02	9.212.236	3,85	2.720.392	1,79	1.267.455	5,64	3.987.847
<b>2016</b>	13,36	9.540.662	4,15	2.961.970	1,86	1.325.092	6,00	4.287.062
<b>2017</b>	13,68	9.880.397	4,44	3.209.556	1,92	1.384.514	6,36	4.594.070
<b>2018</b>	14,02	10.200.506	4,74	3.452.966	1,98	1.441.376	6,72	4.894.342

	<b>Alle<sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes</b>	<b>Mittlere<sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes</b>	<b>Schwere<sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes</b>	<b>Mittlere<sup>a</sup> und Schwere<sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes</b>
<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 (65). 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) (65). 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 (<a href="http://www.bundesgesundheitsministerium.de">www.bundesgesundheitsministerium.de</a>) 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 Jahreshkohorten 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 (65) 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 2</p> <p>d: Grundsätzlich wie 2 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 (65).</p> <p>e: Grundsätzlich wie 2 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 (65).</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 (66), auf diesen 5-Jahreszeitraum 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) (65). 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 (65).

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

Um die Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen, 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 (65, 66). 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 (66).

Die Untersuchung von Steffen et al (2019) (65) basiert auf einem Datensatz aller gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, die Untersuchung von Werner (2021) (66) 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 (66). 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 (66). 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 <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes		Mittlere <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes		Schwere <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes		Mittlere <sup>a</sup> und Schwere <sup>a</sup> ICD-10 Dep. Codes	
	Steffen et al (2019) <sup>b</sup>	Werner (2021) <sup>c</sup>	Steffen et al (2019) <sup>b</sup>	Werner (2021) <sup>c</sup>	Steffen et al (2019) <sup>b</sup>	Werner (2021) <sup>c</sup>	Steffen et al (2019) <sup>b</sup>	Werner (2021) <sup>c</sup>
<b>2014</b>	12,24%	11,43%	3,42%	3,11%	1,67%	1,80%	5,08%	4,92%
<b>2015</b>	12,57%	11,77%	3,71%	3,36%	1,73%	1,87%	5,44%	5,24%
<b>2016</b>	12,90%	12,07%	4,01%	3,80%	1,79%	1,96%	5,80%	5,76%
<b>2017</b>	13,22%	12,47%	4,29%	4,16%	1,85%	2,03%	6,15%	6,19%
<b>2018</b>	13,55%	12,63%	4,59%	4,34%	1,92%	2,07%	6,50%	6,41%

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) (65, 66). 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 (65, 66).

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 *Erwachsener* 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 (65). Dazu wurde auf den Seiten des BMG ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://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

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 (66). 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) (65, 66). 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 (66).

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 (65, 66). Abbildung 1 in Steffen et al (2019) legt nahe (65), dass dieser Diagnoseschlüssel über die Zeit relativ konstant zwischen 5% bis 7% kodiert wurde (66). 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 (66). Dass diese Untersuchung von hoher Qualität ist, hat der vorangegangene Abgleich mit dem umfanglichsten Datensatz zur Epidemiologie der Depression in Deutschland von Steffen et al 2019 gezeigt (65). 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 Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen.

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)

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

	<b>Jegliche<sup>a</sup> Depression gemäß ICD-10</b>  <b>alle Leistungserbringer (ambulant &amp; stationär)</b>	<b>Mittelgradige Depression gemäß ICD-10 im Krankenhaus (stat.)</b>	<b>Schwere<sup>a</sup> Depression gemäß ICD-10 im Krankenhaus (stat.)</b>	<b>Mittelgradige<sup>a</sup> und schwere<sup>a</sup> Depression gemäß ICD-10 Dep. im Krankenhaus (stat.)</b>
<p>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 (66). Die Berechnungen über „aller Leistungserbringer“ sind identisch zu Tabelle 3-3.</p> <p>Die Anteile mittel- und schwer Erkrankter im Krankenhaus (stationär) gehen auf Tabelle 7 in Werner (2021) zurück (66). „Location group c“ repräsentiert den Anteil Hauptdiagnosen und ist per Tabelle 1 (66), 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.</p> <p>In Werner (2021) können Patentierten (pro Jahr) sowohl dem Schweregrad „mittel“ als auch „schwer“ zugeordnet werden, sofern dies die Diagnoseschlüssen pro Quartal anzeigen (Abbildung 4 in Werner, 2021) (66). 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 &amp; mittel erkrankten („severe or moderate“ in Tabelle 7, Werner, 2021) ermittelt (66).</p>				

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 depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, haben.

### **Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischem Notfall entsprechen**

Wie viele Patienten mit einer moderaten bis schweren Depression in Deutschland als Psychiatrischer Notfall stationär im Krankenhaus behandelt werden, wurde im Rahmen einer retrospektiven Patientenaktenanalyse der LWL-Klinik Dortmund unter dem Leitung von Prof. Assion untersucht (67). In dieser Untersuchung wurden mittelgradig bis schwer depressive Patienten identifiziert, die akut suizidal waren, d.h. Patienten mit Handlungsabsicht, die damit dem psychiatrischen Notfall entsprechen.

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 (67). In diesem Zeitraum erfolgten über alle psychiatrischen Indikationen hinweg 23.224 Aufnahmen von rund 12.000 Patienten zur stationären Behandlung. Diese Grundgesamtheit aller in der LWL-Klinik behandelten Patienten, wird im Durchschnitt annähernd zweimal pro Jahr aufgenommen und behandelt. Darunter sind 4.707 Aufnahmen von 3.329 GKV Patienten (Gesamtpopulation) mit einer diagnostizierten mittelgradigen bis schweren Depression (nach ICD-10). 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 ( $15 \times 12 \times 3 = 540$ ). 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 Suizidgedanken und Handlungsabsicht, also als ein psychiatrischer Notfall klassifiziert. Die Kriterien anhand derer ein Notfall als „Suizidalität mit Handlungsabsicht“ in den Patientenakten identifiziert wurde, waren in einem Kriterienkatalog festgelegt. Jedes der drei folgenden Kriterien klassifizierte Patienten als suizidal mit Handlungsabsicht: (1) Wenn ein Patient sich in der Aufnahmesituation nicht von Suizidgedanken mit Handlungsabsicht distanziert, (2) der Aufnahmegrund eine bestehende Suizidalität war, auch wenn der Patient sich im Aufnahmegespräch davon distanziert oder (3) bei einem Suizidversuch innerhalb der letzten drei Tage (evtl. zuvor somatische Versorgung notwendig), auch wenn sich der Patient in der Aufnahmesituation von bestehender Suizidalität distanziert. 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 wurden 158 (29,3%) Aufnahmen als suizidal mit Handlungsabsicht identifiziert. Auf Patienten hochgerechnet entspricht das einem von 20,7% aller erwachsenen Patienten in der GKV, die mit einer mittelgradigen bis schweren Depression im Krankenhaus stationär behandelt werden. Tabelle 3-5 zeigt wie viele Patienten das in den Jahren 2014 bis 2018 sind.

Tabelle 3-5: Anzahl suizidaler Patienten mit Handlungsabsicht innerhalb der Kohorte Erwachsener mit mittleren und schweren Depressionsdiagnosen nach ICD-10 stationär im Krankenhaus in den Jahren 2014 bis 2018 in der GKV-Population

	<b>Patienten mit mittleren oder schweren Depressionscodes nach ICD-10 im Krankenhaus (stationär)<sup>a</sup></b>	<b>Patienten die nach Ueberberg &amp; Assion (2021) als suizidal mit Handlungsabsicht klassifizieren<sup>b</sup></b>
<b>2014</b>	190.564	39.434
<b>2015</b>	195.627	40.482
<b>2016</b>	199.870	41.360
<b>2017</b>	215.592	44.613
<b>2018</b>	217.204	44.947

a: Siehe Tabelle 3-4.  
b: Die Hochrechnung basiert auf den Ergebnissen der Patientenaktenanalyse von Ueberberg & Assion (2021) die ihrer repräsentativen Stichprobe erwachsener Patienten mit mittlerer oder schwerer Depression nach ICD-10 stationär im Krankenhaus aufgenommen wurden und in dieser Untersuchung als „suizidal mit Handlungsabsicht“ klassifiziert wurden (67). In der Stichprobe wurden 29,26% aller Aufnahmen als „suizidal mit Handlungsabsicht“ klassifiziert. Unter der Annahme, das Verhältnis Aufnahmen zu Patienten in diesem Kollektiv dem Verhältnis Aufnahmen zu Patienten der Gesamtpopulation entspricht und über beide hier untersuchten ICD-10 „Schweregrade“ (mittlere und schwere Depression) gleichverteilt ist, sind das 20,69% der Patienten.

Dabei weist die Populationen der LWL-Klinik (67) eine besondere Abweichung im Verhältnis zum GKV Kollektiv aller stationär im Krankenhaus behandelten Patienten auf. Der Anteil schwer depressiver Patienten liegt in der LWL-Klinik sowohl bei den 158 suizidalen Patienten mit Handlungsabsicht aber auch in der übergeordneten Gesamtpopulation bei 98% der stationär aufgenommenen Patienten gegenüber einem Anteil von 69% im (gesamten) GKV Kollektiv der stationär behandelten Patienten in Deutschland (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Gegenüberstellung der Krankenhauspopulation mittelschwer bis schwer erkrankter depressiver Patienten nach ICD-10 der GKV Population, der LWL-Klinik Dortmund Gesamtpopulation und der suizidalen Patienten mit Handlungsabsicht

	<b>weiblich</b>	<b>18-34</b>	<b>35-54</b>	<b>55-64</b>	<b>65+</b>	<b>schwer dep.<sup>a</sup></b>
2018 217.204 Patienten <sup>b</sup> (66)	58,1%	25,2%	39,8%	19,9%	15,2%	66,9%
2017-2019 <sup>c</sup> 4.707 Gesamtpopulation (67)	58,3%	32,3%	35,2%	14,6%	17,9%	97,9%
2017-2019 <sup>c</sup> 158 sui. mit Handlungsabsicht (67)	46,8%	38,6%	33,5%	13,3%	14,6%	98,1%

	<b>weiblich</b>	<b>18-34</b>	<b>35-54</b>	<b>55-64</b>	<b>65+</b>	<b>schwer dep.<sup>a</sup></b>
<p>a: Schwere Depressionsdiagnosen nach ICD-10 F32.2, F32.3, F33.2 und F33.3.</p> <p>b: Die 217.204 Patienten der „GKV Krankenhaus Population“ basieren auf der Hochrechnung von 15.190 ICD-10 Hauptdiagnosen nach Werner (2021), für die in der 2018er Jahreskohorte identifizierte Patienten (66).</p> <p>c: Die 4.704 Patientenaufnahmen in Ueberberg &amp; Assion (2021) repräsentieren die Gesamtpopulation aller Aufnahmen mittelgradig bis schwer depressiver (GKV) Patienten (nach ICD-10) der Jahre 2017 bis 2019 (67). Die 158 Patienten sind, die in der Analysepopulation (540 Aufnahmen) identifizierten, Patienten die das Kriterium: „Suizidal mit Handlungsabsicht“ erfüllen. Die Addition über die drei Jahreskohorten resultieren in einem deutlich homogeneren und besser interpretierbaren Kollektiv, das pro Jahr, das auch über alle Aufnahmen der LWL Klinik (durchschnittlich 1570 Patientenaufnahmen pro Jahr), nicht homogen genug ist, um valide zeitliche Verläufe ableiten zu können. Diese Daten der Analysepopulation (in der Mitte der Tabelle) repräsentieren anders als die beiden anderen „Zeilen“ nicht Patienten sondern Aufnahmen. Da keine Angaben auf Patientenebene vorliegen sind diese Daten die beste verfügbare Näherung.</p>						

Gründe hierfür könnten sein: a) die alternativen Behandlungsangebote der LWL-Klinik Dortmund, welche tagesklinische und krisentagesklinische Behandlungen ermöglichen und so eine vollstationäre Behandlung nicht zwingend notwendig machen; und b) das Umfeld der LWL-Klinik Dortmund, welche als psychiatrisches Fachkrankenhaus im Versorgungsgebiet umgeben ist von Krankenhäusern mit psychiatrischen Abteilungen (persönliche Kommunikation mit Prof. Assion vom 6.2.2021). Auch wenn beinahe 99% aller in Tabelle 3-6 dargestellten mittelgradigen bis schweren Depressionsdiagnosen über das sogenannte PEPP System (Entgeltsystem Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik) abgerechnet und in Kassendatenanalysen als sogenannte „Psychiatriefälle“ gezählt werden (66), unterscheiden sich die primär in den jeweiligen Einrichtungen behandelten Patienten sicherlich abhängig von der jeweiligen Spezialisierung im Krankenhaus. Die entscheidende Frage ist, ob der Anteil Patienten, die suizidal mit Handlungsabsicht klassifizieren, aber nach ICD-10 mittelgradig depressiv sind, gleich dem Anteil Patienten ist, die suizidal mit Handlungsabsicht klassifizieren, aber nach ICD-10 schwer depressiv sind. Anders formuliert: Sind die Ergebnisse auf die mittelgradig depressiven Patienten, die in der LWL-Klinik unterrepräsentiert sind, übertragbar.

Zwei unabhängige Hinweise legen nahe, dass die Ergebnisse der Untersuchung von Ueberberg & Assion (2021) an der LWL-Klinik Dortmund auf die gesamte Krankenhauspopulation der mittelschwer bis schwer erkrankten depressiven GKV-Patienten nach ICD-10 übertragbar ist (67). Der erste Hinweis besteht darin, dass in der LWL-Klinik der Anteil GKV Patienten bei 85,71% aller (vergleichbaren) Patienten liegt. Dies deutet darauf hin, dass keine ökonomischen Faktoren, für die von Prof. Assion angesprochene Differenzierung (s.o.) zeichnen, sondern tatsächlich klinische Faktoren. Der zweite Hinweis besteht darin, dass obwohl der Anteil mittelgradig depressiv Erkrankter in der Gesamtpopulation mit 2,1% (99 von 4707 Aufnahmen) im Verhältnis zur gesamten Krankenhauspopulation (Tabelle 3-6) sehr niedrig ist, der Anteil mittelgradig erkrankter suizidaler Patienten mit Handlungsabsicht mit 1,9% (3 von 158) dennoch absolut vergleichbar ist. Daher sind die Ergebnisse der Untersuchung von Ueberberg & Assion (2021) an der LWL-Klinik Dortmund auf die gesamte Krankenhauspopulation mittelschwer bis schwer erkrankter depressiver Patienten nach ICD-10 auf die gesamte GKV-Population übertragbar (67).

### **Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede**

In der Population depressiver Patienten (alle entsprechenden ICD-10 Codes, (siehe Tabelle 3-2) liegt das Minimum der Diagnoseprävalenz für das Jahr 2017 mit ca. 3% bzw. 6% (Männer/Frauen) in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen (65). Bis zur Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen steigt die Diagnoseprävalenz kontinuierlich auf ein erstes Maximum von 16% bzw. 26% (Männer/Frauen) an (Steffen et al, 2019). Anschließend nimmt die Diagnoseprävalenz in beiden Geschlechtern bis zur Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen wieder leicht ab, um dann bis zum zweiten, absoluten Maximum von 20% bzw. 31% (Männer/Frauen) in der Gruppe der über 90-Jährigen anzusteigen (65). Zusammengefasst: Es gibt in dieser Population deutliche Alters- aber auch Geschlechtsunterschiede. Allerdings hat sich der Geschlechterunterschied im Untersuchungszeitraum von 2009 bis 2017 in allen Altersgruppen angenähert (Steffen et al, 2019). Diese Annäherung ist auf die deutlich größere (relative) Zunahme von Depressionsdiagnosen unter Männern im höheren Lebensalter zurückzuführen. Bei Männern steigt, gemäß dieser Untersuchung, die Diagnoseprävalenz von 2009 bis 2017 um 40% und bei Frauen im gleichen Zeitraum nur noch um 20% (65). Lag der Anteil von Frauen in dieser Population (alle ICD-10 Depressions-Codes) 2009 noch bei 69%, so sank er bis 2017 auf 65%.

Auch in der Krankenhauspopulation, der mittelschwer bis schwer erkrankten depressiven erwachsenen Patienten nähert sich das Geschlechterverhältnis über den Untersuchungszeitraum von 2014 bis 2018 augenscheinlich an - allerdings äußerst langsam, pro Jahr um durchschnittlich 0,05% (66). Im Jahr 2018 lag der Anteil der Frauen mit einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode im Krankenhausbereich bei 58%. Das durchschnittliche Lebensalter dieser Population zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme sinkt über den Untersuchungszeitraum kontinuierlich - aber auch hier - langsam. So stieg der Anteil der 18 - 34-jährigen im Untersuchungszeitraum von 23,6% auf 25,2% der Patienten.

In der Zielpopulation kehrt sich das Geschlechterverhältnis um. Dort liegt der Frauenanteil bei 47%, d.h. in der Zielpopulation ist das Geschlechterverhältnis beinahe ausgeglichen (66).

Die Auflösung geschlechts- und altersspezifische Unterschiede sinkt mit der Größe der drei hier differenzierten Populationen: Basiert die Analyse zum Geschlechterverhältnis in der Zielpopulation von Ueberberg & Assion (2021) auf 158 identifizierten Aufnahmen (67), basieren die differenzierten Analysen von geschlechts- und altersspezifischen Unterschieden über alle Depressionsdiagnosen, auf Jahresprävalenzen von ca. 10 Mio. Patienten (65). Dies erklärt warum der Detailgrad der Analysen, der drei hier dargestellten Populationen kontinuierlich kleiner wird.

*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.*

Diese Prognose basiert auf den Überlegungen aus Abschnitt 3.1.2 stellt die Prävalenz aller erwachsenen GKV-Versicherten mit einer mittelgradigen bis schweren Depression gemäß ICD-10-Diagnosen dar, die zwischen 2014 bis 2018 stationär im Krankenhaus behandelt wurden. Diese Population wächst von 2014 bis 2018 im Mittel um 6.660 Patienten. D.h. im Jahr 2021 ist diese Population auf 237.185 Patienten angewachsen und im Jahr 2026 entsprechend auf 270.486 Patienten. Ueberberg & Assion (2021) identifizieren im Krankenhaus innerhalb ihrer Analysepopulation mittelgradig bis schwer depressiver Patienten einen Anteil von 20,69% der Patienten die einem psychiatrischen Notfall entsprechen (67). Daraus ergibt sich als untere Grenze 49.082 Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2021 und 55.973 Patienten im 2026 (Tabelle 3-7). Die obere Grenze basiert, wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, darauf, dass Patienten in dieser Notfallindikation im Durchschnitt 1,41-mal pro Jahr aufgenommen und behandelt wurden (67). Daraus ergibt sich als obere Grenze 69.205 Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2021 und 78.922 Patienten im Jahr 2026 (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Zielpopulation von 2021 bis 2026 inklusive Spanne (min. / max.)

	<b>Patienten (min.)</b>	<b>Patienten (max.)</b>
2021	49.082	69.205
2022	50.460	71.149
2023	51.838	73.092
2024	53.216	75.035
2025	54.595	76.978
2026	55.973	78.922

Der über neun Jahre (2009 bis 2017) dokumentierte, kontinuierliche Anstieg der 12-Monats-Prävalenz durch die Untersuchung von Steffen et al (2019) basiert auf Daten aller GKV-Versicherten in Deutschland (65). Diese Untersuchung gibt begründeten Anlass zu der Vermutung, dass dieser Trend gerade für die mittelgradig bis schweren Depressionsdiagnosen weiter anhält. Diese Annahme basiert auf zwei unabhängigen Entwicklungen, die sich in diesen Daten darstellen. Zum einen steigt die 12-Monats-Prävalenz aller Depressionsdiagnosen kontinuierlich (Tabelle 3-2). Dazu kommt eine noch größere Steigerungsrate im Bereich der mittelgradigen und schweren Diagnosen, die größtenteils das Resultat spezifischerer Kodierung sind, 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. Da der Anteil mittelgradig bis schwerer Diagnosestellungen direkt mit der hier untersuchten Zielpopulation zusammenhängt und bislang keine Dämpfung, d.h. ein Absinken der jährlichen Steigerung, sichtbar ist, wird hier von einer kontinuierlichen Steigerung bis ins Jahr 2026 ausgegangen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Spravato <sup>®</sup> , 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.	55.877 – 80.046 Patienten <sup>a</sup>	49.082 – 69.205 Patienten
GKV: gesetzliche Krankenversicherung a: Diese Angaben basieren auf einer Hochrechnung der Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation in dieser Tabelle. Dabei wurden die Bevölkerungszahlen (68) für den 31.12.2019 und die mittlere Anzahl GKV-Versicherter für 2019 (69) zugrunde gelegt (Multiplikator: 1,14).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Für das Jahr 2021 entsprechen 49.082 bis 70.311 GKV-Patienten der Zielpopulation (70). Die untere Grenze mit 49.082 Patienten ergibt sich durch eine Hochrechnung für das Jahr 2021, direkt aus den in Kapitel 3.2.3 dargestellten Untersuchungen und Ableitungsschritten. Tabelle 3-4 stellt die Prävalenz aller erwachsenen GKV-Versicherten mit einer mittelgradigen bis schweren Depression gemäß ICD-10-Diagnosen dar, die zwischen 2014 bis 2018 stationär im Krankenhaus behandelt wurden. Diese Population wächst von 2014 bis 2018 im Mittel um 6.660 Patienten. D.h. im Jahr 2021 ist diese Population auf 237.185 Patienten angewachsen. Deutliche Steigerungsraten der Population erwachsener GKV-Patienten mit mittleren bis schweren Depressionsdiagnosen nach ICD-10 für den stationären wie den ambulanten Versorgungsbereich sind ebenfalls in Kapitel 3.2.3 dargestellt und dort insbesondere vor dem Hintergrund der Entwicklung in Deutschland für die nächsten 5 Jahre diskutiert. Nach Ueberberg & Assion haben 20,69% dieser 237.185 Patienten, d.h. 49.082 Patienten, depressive Symptome, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen (67). Die obere Grenze mit 69.205 GKV-Patienten in der Zielpopulation, geht auf die Zulassung von Esketamin als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, zurück. Ein ausschließlich prävalenzbasierter Ansatz führt zu einer deutlichen Unterschätzung der zu behandelnden Patienten innerhalb eines Jahres. In dieser Indikation ist es sehr wahrscheinlich, dass Patienten mehrmals innerhalb eines Jahres stationär aufgenommen und behandelt werden. In der Untersuchung von Ueberberg & Assion (2021) werden Patienten der Labelpopulation im Durchschnitt 1,41-mal pro Jahr stationär aufgenommen und behandelt (67).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Esketamin (Spravato®)	Erwachsene Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, bei einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	69.205
GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 ist das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich anzusehen. Diese Aussage leitet sich aus den Abschnitten 4.3 und 4.4 des Modul 4B ab. Die genaue Herleitung der Zielpopulation kann in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.5 des vorliegenden Modul 3B nachvollzogen werden.

### 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf), .
3. Borsboom D. *A network theory of mental disorders*. World Psychiatry. 2017;16(1):5-13.
4. 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.
5. 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.
6. Borsboom D, Cramer AO. *Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology*. Annu Rev Clin Psychol. 2013;9:91-121.
7. Fried EI. *Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward*. Front Psychol. 2015;6:309.
8. Bronisch T. *Der Suizid - Ursachen, Warnsignale, Prävention*. 6. Auflage. C.H. Beck Verlag 2014. p. 112, 22.
9. Wolfersdorf M. *Depression und Suizidalität. Neuere klinische Aspekte und Untersuchungsergebnisse*. In: Laux G, editor. Depression 2000. Chapter 13: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2002; 2000. p. 163-81.
10. 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.
11. 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.

12. Wolfersdorf M. Depression und Suizid. 2008. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz: Springer Medizin Verlag.
13. Wolfersdorf M, Schneider B, Schmidtke A. *Suizidalität: ein psychiatrischer Notfall, Suizidprävention: eine psychiatrische Verpflichtung*. 86. Nervenarzt: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. p. 1120-9.
14. World Health Organization (WHO). *Preventing suicide - A global imperative*. 2014;1-89.
15. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuN, (DGPPN). *S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“*. AWMF-Registernummer: 038-023 AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin 2019; [accessed 20. Juli 2020]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-0231\\_S2k\\_Notfallpsychiatrie\\_2019-05\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-0231_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf).
16. Schaller E, Wolfersdorf M. *Depression and Suicide*. In: Kumar U, Mandal, M.K., editor. *Suicidal Behaviour: Assessment of People-at-Risk*: SAGE Publications India Pvt Ltd; 2010.
17. Wolfersdorf M. *Hilfreicher Umgang mit Depressiven*: Verlag für Angewandte Psychologie – Göttingen/ Stuttgart; 1992.
18. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. *Suicide, Suicide Attempts, and Suicidal Ideation*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:307-30.
19. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, Holma IA, Sokero TP, Isometsa ET. *Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study*. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):801-8.
20. Isometsa E. *Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why?* *Can J Psychiatry*. 2014;59(3):120-30.
21. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. *Section 1, Chapter 2 - Introduction - The epidemiology of suicide and suicidal behavior*. In: Nock MK, Borges G, Ono Y, editors. *Suicide - Global Perspectives from the WHO World Mental Health Surveys*. Cambridge University Press 2012. p. 5-32.
22. Althaus D, Hegerl U. *Ursachen, Diagnose und Therapie von Suizidalität*. 75. Nervenarzt: Springer Medizin Verlag; 2004. p. 1123-35.
23. Sokero TP, Leskela US, Rytala PS, Lestela-Mielonen TK, Isometsa ET. *Risk factors for suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder*. Cambridge University Press. 2003;17(S1).
24. Glenn CR, Nock MK. *Improving the short-term prediction of suicidal behavior*. *Am J Prev Med*. 2014;47(3 Suppl 2):S176-80.

25. Dumais A, Lesage AD, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N, et al. *Risk Factors for Suicide Completion in Major Depression: A Case-Control Study of Impulsive and Aggressive Behaviors in Men*. Am J Psychiatry. 2005;162:2116-24.
26. Turecki G. *Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours*. J Psychiatry Neurosci. 2005;30(6):398-408.
27. Borges G, Haro JM, Chiu WT, Hwang I, de Girolamo G, Medina-Mora ME, et al. *Section 4, Chapter 13 - Twelve-month risk factors and treatment - Prevalence and identification of groups at risk for twelve-month suicidal behavior in the WHO World Mental Health Surveys*. In: Nock MK, Borges G, Ono Y, editors. *Suicide - Global Perspectives from the WHO World Mental Health Surveys*. Cambridge University Press 2012. p. 185-98.
28. Seo HJ, Jung YE, Jeong S, Kim JB, Lee MS, Kim JM, et al. *Persistence and resolution of suicidal ideation during treatment of depression in patients with significant suicidality at the beginning of treatment: the CRESCEND study*. J Affect Disord. 2014;155:208-15.
29. Nock MK, Borges G, Ono Y. *Section 5, Chapter 16 - Conclusions and future directions*. In: Nock MK, Borges G, Ono Y, editors. *Suicide - Global Perspectives from the WHO World Mental Health Surveys*. Cambridge University Press 2012. p. 222-5.
30. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. *Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis*. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1552-62.
31. 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](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?blob=publicationFile).
32. 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.
33. Duman CH, Duman RS. *Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression*. Neurosci Lett. 2015;601:20-9.
34. 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.
35. 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.

36. 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](https://www.mpg.de/11806622/mpiem_jb_2017).
37. 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.
38. Erlemeier N, Wirts M. *Suizidalität und Suizidprävention im Alter*. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend - Stuttgart; Berlin; Köln: Kohlhammer. 2002; Band 212.
39. Wolfersdorf M. *Depression and suicidal behaviour: Psychopathological differences between suicidal and non-suicidal depressive patients*. Archives of Suicide Research. 1995:273-88.
40. Weyerer S, Bickel H. *Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter*. Kohlhammer: Stuttgart; 2007.
41. European Medicines Agency (EMA). *CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Invented name: Spravato, International non-proprietary name: esketamine*. 2020.
42. Wolfersdorf M. *Erklärungsmodelle – die Zeit vor dem Suizid*. AGUS e.V. Bundesgeschäftsstelle; 2019.
43. Michel K. *Der Arzt und der suizidale Patient. Teil 2: Praktische Aspekte*. Schweiz Med Forum. 2002(31).
44. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-172*. 2017.
46. 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](https://www.iqwig.de/download/a05-20a_abschlussbericht_snri_bei_patienten_mit_depressionen.pdf?rev=117386).
47. 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.

48. Madsen T, Erlangsen A, Nordentoft M. *Risk Estimates and Risk Factors Related to Psychiatric Inpatient Suicide-An Overview*. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(3).
49. Pajonk FG, Poloczek S, Schmitt TK. *Der psychiatrische Notfall. Abgrenzung zu Psychotraumatologie und Krise*. Notfall & Rettungsmedizin. 2000(3):363–70.
50. Pajonk F-G, Messer T, Flüchter P. *S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. Einsatz von Psychopharmaka im psychiatrischen Notfall*. DPN - Der Neurologe & Psychiater. 2021;22(1).
51. Gysin-Maillart A, Schwab S, Soravia L, Megert M, Michel K. *A Novel Brief Therapy for Patients Who Attempt Suicide: A 24-months Follow-Up Randomized Controlled Study of the Attempted Suicide Short Intervention Program (ASSIP)*. PLoS Med. 2016;13(3):e1001968.
52. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. *Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study*. J Affect Disord. 2001;65(2):173-7.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-195*. 2019.
54. Keilp JG, Grunebaum MF, Gorlyn M, LeBlanc S, Burke AK, Galfalvy H, et al. *Suicidal ideation and the subjective aspects of depression*. J Affect Disord. 2012;140(1):75-81.
55. Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvatore G, et al. *The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments*. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(1):19-41.
56. Machado-Vieira R, Salvatore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA, Jr. *Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder*. J Clin Psychiatry. 2008;69(6):946-58.
57. Malhi GS, Morris G, Bell E, Hamilton A. *A New Paradigm for Achieving a Rapid Antidepressant Response*. Drugs. 2020;80(8):755-64.
58. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf).
59. European Medicines Agency (EMA). *Group of variations including an extension of indication assessment report. 2nd request for supplementary information*. 2020.
60. Bell Lynam KS, Nash AI, Fu DJ, Ionescu DF, Sliwa JK, Turkoz I, et al. *Esketamine, in conjunction with antidepressant monotherapy or augmentation therapy, reduces depressive symptoms in patients with major depressive disorder and active suicidal ideation with intent*. Virtual College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP) Annual Meeting. 2020.

61. Canuso C, Fu DJ, Ionescu DF, Lane R, Lim P, Hough D, et al. *Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in adult patients with major depressive disorder at imminent risk for suicide: results from the phase 3 program*. American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 58th Annual Meeting. 2019.
62. Diekamp B, Borentain S, Fu DJ, Murray R, Heerlein K, Zhang Q, et al. *Effect of benzodiazepines on esketamine nasal spray for treating patients with major depressive disorder with active suicidal ideation and intent*. European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). 2020.
63. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. *Assessment of Suicidal Intention: The Scale for Suicide Ideation*. Journal of Consulting and Clinical Psychology. 1979;47(2):343-52.
64. Seemüller F, Schennach-Wolff R, Obermeier M, Henkel V, Möller HJ, Riedel M. *Does early improvement in major depression protect against treatment emergent suicidal ideation?* Journal of Affective Disorders. 2010;124:183-6.
65. 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.
66. Werner B, Schmitting S. *Hospitalisation in Major Depressive Disorder Patients - A retrospective observational study using the BKK German Sickness Fund Database*. 2021.
67. Ueberberg B, Assion H-J. *Untersuchung über die Prävalenz von mittelgradig bis schwer depressiven GKV Patienten mit Suizidgedanken und Handlungsabsicht in einem repräsentativen Analysesample von 2017 bis 2019*. Dortmund: LWL Klinik. 2021.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsstand - Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2021*; [accessed 25. Februar 2021]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
69. Bundesgesundheitsministerium (BMG). *Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 2020*; [accessed 25. Februar 2021]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
70. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation*. 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 3-17 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 3-8 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)				
Esketamin	Spravato® in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population).	Für 4 Wochen, zweimal wöchentlich	8	1
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>	1
Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)				
Esketamin	s.o.	Für 4 Wochen, zweimal wöchentlich	8	1
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>	1
Mirtazapin		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>	1

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

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)
Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)				
Esketamin	s.o.	Für 4 Wochen, zweimal wöchentlich	8	1
Quetiapin		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>	1
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
<p>Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>	s.o.	<p><b>PEPP-Pauschale:</b> Einmalig, vollstationäre Behandlung</p> <p><b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> Einmalig, vollstationäre Behandlung</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2-6 Wochen (d.h. durchschnittl. alle 4 Wochen) über mind. 6 Monate, vollstationäre Behandlung</p>	<p><b>PEPP-Pauschale:</b> 1</p> <p><b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> 1</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> 6</p>	<p><b>PEPP-Pauschale:</b> 45,9<sup>b</sup></p> <p><b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> 12,5</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> 1</p>
<p>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.</p> <p>a: Alle Kombinationstherapien wurden für den Zeitraum Esketamin-Gabe betrachtet, d.h. für 28 Tage. b: die PEPP-Pauschale wird für den durchschnittlichen Aufenthalt eines Patienten mit relevanten ICD-10 Code betrachtet.</p> <p>bzw.: beziehungsweise, d.h.: das heißt, EKT: Elektrokonvulsive Therapie, ggf.: gegebenenfalls, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, s.o.: siehe oben, z.B.: zum Beispiel</p>				

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

In Tabelle 3-10 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 (1-4) bzw. im Falle der zVT der entsprechenden Versorgungsleitlinie (5), den Angaben des aktuellen pauschalierenden Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP)-Entgeltkatalogs (6) und den durchschnittlichen Behandlungstagen nach dem PEPP-Browser 2021 (7). Bei den Kombinationspartnern von Esketamin wird ebenfalls die Dauer der Esketamin-Therapie als Basis zur Kalkulation der Behandlungstage angenommen. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Esketamin***

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 (8-11).

Die Behandlung mit Esketamin erfolgt nach Fachinformation (4) zweimal wöchentlich für vier Wochen mit einer Dosierung von 84 mg (3 Nasenspray-Applikatoren à 28 mg). Hieraus ergeben sich pro stationärem Aufenthalt 8 Behandlungen pro Patienten.

Esketamin wird in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, d.h. Initiierung oder Optimierung einer Behandlung mit Antidepressiva (antidepressive Monotherapie, Kombination von Antidepressiva oder Antidepressiva plus Augmentationstherapie) verabreicht (4). Die Therapie mit den Kombinationspartnern kann nach Maßgabe des Arztes über den Zeitraum der Esketamin-Therapie hinaus erfolgen. Aufgrund der Therapie im stationären Sektor werden die folgenden Angaben zu Kombinationspartnern hinsichtlich Behandlungsschema und -kosten nur für den Zeitraum der Esketamin-Therapie vorgenommen.

In Tabelle 3-10 werden diejenigen beispielhaften Kombinationstherapien dargestellt, die die aktuelle Versorgungssituation widerspiegeln.

### ***Esketamin und antidepressive Monotherapie***

Für die Darstellung von Esketamin zusammen mit einer antidepressiven Monotherapie wird das entsprechend der Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002 (12) am häufigsten mit Esketamin kombinierte orale Antidepressiva als Kombinationspartner betrachtet – Escitalopram (19,2%).

**Escitalopram** wird laut Fachinformation (1) 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 Esketamin-Gabe ergeben sich damit 28 Behandlungen pro stationären Aufenthalt.

### ***Esketamin und Antidepressiva-Kombination***

Für die Darstellung der Gabe von Esketamin in der Kombination von Antidepressiva wurde zur beispielhaften Darstellung, die laut Leitlinie (5) empfohlene zusätzliche Gabe von Mirtazapin oder Mianserin mit einem SSRI oder TZA dargestellt.

Bei der Auswahl eines beispielhaften SSRI oder TZA wurde der in den Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002 (12) am häufigsten mit Esketamin kombinierte SSRI ausgewählt – Escitalopram (19,2%). Die Gabe von Escitalopram erfolgt wie oben beschrieben.

Bei der Auswahl zwischen Mirtazapin und Mianserin wurde entsprechend den Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002 Studie (12) häufiger eingesetzte Wirkstoff ausgewählt – Mirtazapin (13,4% zu 1,8%).

**Mirtazapin** wird laut Fachinformation (3) einmal täglich in einer Dosierung zwischen 15 und 45 mg verabreicht, mit einer Anfangsdosis von 15 mg oder 30 mg. Ein Therapieerfolg sollte sich innerhalb von zwei bis vier Wochen einstellen – bei unzureichender Wirkung kann die Dosis bis zur höchsten empfohlenen Dosis gesteigert werden. Für die Betrachtung innerhalb der folgenden Analysen wird die Gabe von Mirtazapin in der Erhaltungstherapie mit 30 mg angenommen. Bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung sollten über einen ausreichend langen Zeitraum von mindestens sechs Monaten behandelt werden, um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind. Für die Dauer der Esketamin-Gabe ergeben sich damit 28 Behandlungen pro stationären Aufenthalt.

### ***Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie***

Für die Darstellung der Gabe von Esketamin in der Kombination mit einem Antidepressivum sowie einer zusätzlichen Augmentationstherapie wurde beispielhaft die laut Leitlinie (5) empfohlene Augmentation mit Quetiapin und Lithium in Kombination mit einem Antidepressivum herangezogen. Bei der Auswahl zwischen Quetiapin und Lithium wurde entsprechend der Zulassungsstudien SUI3001 und SUI3002 (12) häufiger zur Augmentation in Kombination mit Esketamin eingesetzte Wirkstoff ausgewählt – Quetiapin (39,3% zu 9,8%).

**Quetiapin** wird laut Fachinformation (2) einmal täglich in einer Dosierung von 50 mg am 1. und 2. Tag und 150 mg Quetiapin am 3. und 4. Tag verabreicht. Ob eine Erhöhung der Dosis von 150 auf 300 mg Quetiapin täglich notwendig ist, sollte für jeden Patienten individuell entschieden werden. Für die Betrachtung innerhalb der folgenden Analysen wird die Gabe von Quetiapin in der Erhaltungstherapie mit 150 mg angenommen. Für die Dauer der Esketamin-Gabe ergeben sich damit 28 Behandlungen pro stationären Aufenthalt.

Für die Auswahl eines Antidepressivums wurde wieder auf das laut SUI3001 und SUI3002 (12) am häufigsten eingesetzte orale Antidepressiva als Kombinationspartner betrachtet – Escitalopram (19,2%) (12). Die Gabe von Escitalopram erfolgt wie oben beschrieben.

### **Zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

### **Krisenintervention/Psychotherapie, medikamentöse Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe, Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation**

Die Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der oben genannten Therapiemöglichkeiten wird im stationären Sektor über PEPP-Pauschalen abgerechnet (6). 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 (7). Für diese Berechnung wurde der Mittelwert der Tage einer PEPP in den verschiedenen ICD-10 Diagnosen als Durchschnitt über alle PEPPs gebildet.

Im Folgenden wird beschrieben, wie relevante PEPP-Pauschalen identifiziert und hierdurch die durchschnittliche Verweildauer kalkuliert wurde:

Da es im deutschen Gesundheitssystem für das Indikationsgebiet der erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode in der akuten Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen, keine eindeutige, ausschließliche ICD-10 Codierung basierend auf dem ICD-10GM Version 2021 (13) 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
- F32.3 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:

- 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).

### ***Elektrokonvulsive Therapie (EKT)***

Für die EKT wurde 2020 ein bewertetes bundeseinheitliches Zusatzentgelt eingeführt. Die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wurde unter der Annahme von 12,5 Sitzungen (14) im Rahmen einer einmaligen stationären Behandlung betrachtet. Für einen therapeutischen Effekt wird in der Regel eine Serie von 5–20 Einzelbehandlungen im Abstand von einigen Tagen benötigt. Die Behandlung der EKT geht zusätzlich mit einer PEPP-Pauschale für den Krankenhausaufenthalt einher.

Zusätzlich ist an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass das Rezidivrisiko bei einer erfolgreichen Behandlung bei schwer und chronisch kranken Patienten, sehr hoch ist. Durch eine Erhaltungstherapie wird das Rückfallrisiko einer EKT Behandlung erheblich reduziert (14). Dabei wird die EKT bei einer Erhaltungsbehandlung in sukzessiven größer werdenden Abständen (2 bis 6 Wochen (15)) über mindestens 6 Monate eingesetzt (14). Patienten in einer Erhaltung-EKT werden dabei jeweils für zwei Tage stationär aufgenommen (15) Hieraus ergeben sich zusätzliche 6 EKT-Sitzungen (à 2 Tage) im Rahmen der Erhaltungstherapie.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)			
Esketamin	Spravato <sup>®</sup> , in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population).	Für 4 Wochen, zweimal wöchentlich	8
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>
Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)			
Esketamin	s.o.	Für 4 Wochen, zweimal wöchentlich	8
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>
Mirtazapin		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>
Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)			
Esketamin	s.o.	Für 4 Wochen, zweimal wöchentlich	8
Quetiapin		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>
Escitalopram		Kontinuierlich tägliche Einnahme	28 <sup>a</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>			
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>• elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>	s.o.	<b>PEPP-Pauschale:</b> Einmalig, vollstationäre Behandlung  <b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> Einmalig, vollstationäre Behandlung  <u>Erhaltungstherapie:</u> alle 2-6 Wochen (d.h. durchschn. alle 4 Wochen) über mind. 6 Monate, vollstationäre Behandlung	<b>PEPP-Pauschale:</b> 45,9  <b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> 12,5  <u>Erhaltungstherapie:</u> 6
<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: Alle Kombinationstherapien wurden für den Zeitraum Esketamin-Gabe betrachtet, d.h. für 28 Tage. bzw.: beziehungsweise, d.h.: das heißt, EKT: Elektrokonvulsive Therapie, ggf.: gegebenenfalls, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, s.o.: siehe oben, 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 3-12 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 3-12: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)				
Esketamin	Spravato <sup>®</sup> , in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population).	8	84 mg	672 mg
Escitalopram		28 <sup>a</sup>	10 mg	280 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)
<b>Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)</b>				
Esketamin	s.o.	8	84 mg	672 mg
Escitalopram		28 <sup>a</sup>	10 mg	280 mg
Mirtazapin		28 <sup>a</sup>	30 mg	840 mg
<b>Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)</b>				
Esketamin	s.o.	8	84 mg	672 mg
Quetiapin		28 <sup>a</sup>	Tag 1 und 2: 50 mg Ab Tag 3: 150 mg	4.000 mg
Escitalopram		28 <sup>a</sup>	10 mg	280 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von	s.o.	<b>PEPP-Pauschale:</b> 45,9  <b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> 12,5  <u>Erhaltungstherapie:</u> 6	<b>PEPP-Pauschale:</b> -  <b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> <u>Erstbehandlung:</u> -  <u>Erhaltungstherapie:</u> -	<b>PEPP-Pauschale:</b> Einmalig vollstationäre Behandlung  <b>Elektrokonvulsive Therapie (EKT):</b> Einmalig vollstationäre Behandlung  <u>Erhaltungstherapie:</u> 12 Tage (6 Sitzungen à 2 Tage stationärem Aufenthalt)

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)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>• Elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>				
<p>a: Alle Kombinationstherapien wurden für den Zeitraum Esketamin-Gabe betrachtet, d.h. für 28 Tage.          bzw.: beziehungsweise, d.h.: das heißt, EKT: Elektrokonvulsive Therapie, ggf.: gegebenenfalls, mg: Milligramm, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, s.o.: siehe oben</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Esketamin (Spravato®)*

**Esketamin:** Die Behandlung mit Esketamin erfolgt nach Fachinformation (4) zweimal wöchentlich für vier Wochen mit einer Dosierung von 84 mg (3 Nasenspray-Applikatoren à 28 mg). Hieraus ergeben sich pro stationärem Aufenthalt 8 Behandlungen pro Patienten. Somit liegt der Jahresverbrauch bei 672 mg.

Für die Kombinationspartner von Esketamin wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Zur Kostenberechnung für den Zeitraum der Esketamin-Gabe wurde nachfolgend ebenfalls die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

#### ***Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)***

**Escitalopram** (generisch) wird laut Fachinformation (1) in einer Dosierung von 10 mg verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit 280 mg verbraucht (28 x 10 mg = 280 mg).

#### **Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)**

**Escitalopram** (generisch) wird in der Antidepressiva-Kombination wie oben beschrieben dosiert und verabreicht.

**Mirtazapin** (generisch) wird laut Fachinformation (3) in einer Dosierung zwischen 15 und 45 mg verabreicht, mit einer Anfangsdosis von 15 mg oder 30 mg. Es wird hier von einer mittleren Dosis von 30 mg ausgegangen. Bei 28 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit 840 mg verbraucht (28 x 30 mg = 840 mg).

#### ***Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)***

**Escitalopram** (generisch) wird in der Kombination mit einer Augmentationstherapie wie oben beschrieben dosiert und verabreicht.

**Quetiapin** (generisch) wird laut Fachinformation (2) als Zusatztherapie in einer Dosierung von 150 mg, mit einer Anfangsdosis von 50 mg verabreicht. Bei 28 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit 4.000 mg verbraucht (2 x 50 mg + 26 x 150 mg = 4.000 mg).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### **Krisenintervention/Psychotherapie, medikamentöse Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe und Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation**

Für die Behandlung von Patienten nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der oben genannten Therapien 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 (7). Siehe hierzu die Ausführungen in Abschnitt 3.3.1.

#### ***Elektrokonvulsive Therapie***

Die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wurde unter der Annahme von 12,5 Sitzungen (14) im Rahmen einer einmaligen stationären Behandlung betrachtet.

Zusätzlich ist an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass das Rezidivrisiko bei einer erfolgreichen Behandlung bei schwer und chronisch kranken Patienten, sehr hoch ist. Durch eine Erhaltungstherapie kann das Rückfallrisiko einer EKT Behandlung erheblich reduziert wird (14). Dabei wird die EKT-bei einer Erhaltungsbehandlung in sukzessiven größer werdenden Abständen (2 bis 6 Wochen (15)) über mindestens 6 Monate eingesetzt (14). Patienten in einer Erhaltung-EKT werden dabei jeweils für zwei Tage stationär aufgenommen (15).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)		
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt.)	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt.)
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.	8,65 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)	8,65 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)
Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)		
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt.)	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt.)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.	8,65 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)	8,65 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)
Mirtazapin (FB), 30 mg, 100 St.	25,93 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)	25,93 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)
<b>Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)</b>		
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt.)	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt.)
Quetiapin (FB), 150 mg, 100 St.	31,82 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)	31,82 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.	8,65 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)	8,65 <sup>b,c</sup> (ohne MwSt.)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>• elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>	-	25.213,78 <sup>d</sup> (ohne MwSt.)
<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, EKT: Elektrokonvulsive Therapie, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, ICD: International Classification of Disease (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), mg: Milligramm, MwSt.: Mehrwertsteuer, PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem Psychiatrie und Psychosomatik, St.: Stück, z.B.: zum Beispiel</p>		



## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### **Krisenintervention/Psychotherapie, medikamentöse Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe und Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation**

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapie (mit Ausnahme der EKT) 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.

### ***Elektrokonvulsive Therapie***

Für die EKT wurde ein bewertetes bundeseinheitliches Zusatzentgelt eingeführt. Dieses Entgelt besteht aus einer Grundleistung und einem Betrag pro Sitzung (vgl. (6)). Das Zusatzentgelt setzt sich zusammen aus einer Grundleistung, inkl. der 1. Sitzung von 394,58 € und je weiterer Therapiesitzung einer Vergütung von 298,23 €

Die EKT-Kosten für die Erstbehandlung können somit wie folgt berechnet werden:  $394,58 \text{ €} + 298,23 \text{ €} * 11,5 = 3.824,26 \text{ €}$ , unter Annahme von 12,5 Sitzungen (siehe Abschnitt 3.3.1). Für die Erhaltungstherapie fallen entsprechend der Annahme von 6 weitere Sitzungen (vgl. Abschnitt 3.3.1) zusätzliche Kosten von  $298,23 \text{ €} * 6 = 1.789,38 \text{ €}$  an.

Die Behandlung der EKT geht zusätzlich mit einer PEPP-Pauschale für den Krankenhausaufenthalt einher. Für die Erstbehandlung entsprechend Kosten in Höhe von 14.947,94 € (Annahme Aufenthalt von 45,9 Tagen) und für die Erhaltungstherapie zusätzliche 4.652,24 € (Annahme Aufenthalt von 2 Tagen je Sitzung, d.h. 12 Tage).

Hieraus ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten von insgesamt 25.213,78 €

### 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 3-14 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 3-14: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)				
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population).	-	-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		-	-	-
Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)				
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o	-	-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		-	-	-
Mirtazapin (FB), 30 mg, 100 St.		-	-	-
Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)				
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o	-	-	-
Quetiapin (FB), 150 mg, 100 St.		-	-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		-	-	-

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>				
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>• elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>	s.o.	-	-	-
bzw.: beziehungsweise, etc.: et cetera, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, s.o.: siehe oben, St.: Stück				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 (17), 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 (18).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: 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 3-15 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 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)			
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	Spravato® in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population).	-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.			
Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)			
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.		
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.			
Mirtazapin (FB), 30 mg, 100 St.			
Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)			
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.	-	-
Quetiapin (FB), 150 mg, 100 St.		-	-
Escitalopram (FB), 10 mg, 100 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			
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>• medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>• elektrokonvulsiver Therapie</li> </ul>	s.o.	-	-
bzw.: beziehungsweise, FB: Festbetrag, GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, s.o.: siehe oben, St.: Stück			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)					
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	Spravato® in Kombination mit einer oralen anti- depressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode als akute Kurzzeit- behandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichen Ermessen einem psychia- trischen Notfall entsprechen (siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung der untersuchten Population).	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt)	-	-	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt)
+ Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		2,42 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)	-	-	2,42 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)
= Gesamtkosten		8.282,42 (ohne MwSt)	-	-	8.282,42 (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
<b>Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)</b>					
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt)	-	-	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt)
+ Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		2,42 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)	-	-	2,42 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)
+ Mirtazapin (FB), 30 mg, 100 St.		7,26 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)	-	-	7,26 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)
= Gesamtkosten		8.289,68 (ohne MwSt)	-	-	8.289,68 (ohne MwSt)
<b>Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)</b>					
Spravato®/ Esketamin Nasenspray, 28 mg, 24 St., Janssen-Cilag GmbH	s.o.	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt)	-	-	8.280,00 <sup>a</sup> (ohne MwSt)
+ Quetiapin (FB), 150 mg, 100 St.		8,91 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)	-	-	8,91 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)
+ Escitalopram (FB), 10 mg, 100 St.		2,42 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)	-	-	2,42 <sup>b, c</sup> (ohne MwSt)
= Gesamtkosten		8.291,33 (ohne MwSt)	-	-	8.291,33 (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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krisenintervention/ Psychotherapie,</li> <li>• Medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe,</li> <li>• Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation,</li> <li>• Elektrokonzulsiver Therapie</li> </ul>	s.o.	25.213,78 <sup>d</sup> (ohne MwSt.)	-	-	25.213,78 <sup>d</sup> (ohne MwSt.)
<p>a: Hier wurde der Krankenhausapothekeneinkaufspreis der Klinikpackung ohne MwSt betrachtet – es handelt sich nicht um den Apothekenabgabepreis.</p> <p>b: Alle Kombinationstherapien wurden für den Zeitraum Esketamin-Gabe betrachtet, d.h. für 28 Tage.</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, s.o.: siehe oben, St.: Stück</p>					

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 Therapiekosten für den Betrachtungszeitraum von 8.280 € pro Patient, indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch gemäß Fachinformation multipliziert wird.

#### ***Esketamin und antidepressive Monotherapie (beispielhaft = Escitalopram)***

**Escitalopram** (generisch): Basierend auf der Packungsgröße von 10 mg, 100 Stück, ergeben sich Therapiekosten für den Betrachtungszeitraum von 2,42 € pro Patient, indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit den Behandlungstagen der Esketamin-Gabe multipliziert wird.

#### ***Esketamin und Antidepressiva-Kombination (beispielhaft = Escitalopram und Mirtazapin)***

**Escitalopram** (generisch) siehe oben.

**Mirtazapin** (generisch): Basierend auf der Packungsgröße von 30 mg, 100 Stück, ergeben sich Therapiekosten für den Betrachtungszeitraum von 7,26 € pro Patient, indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit den Behandlungstagen der Esketamin-Gabe multipliziert wird.

#### ***Esketamin und Antidepressiva plus Augmentationstherapie (beispielhaft = Escitalopram und Quetiapin)***

**Escitalopram** (generisch) siehe oben.

**Quetiapin** (generisch): Basierend auf der Packungsgröße von 150 mg, 100 Stück, ergeben sich Therapiekosten für den Betrachtungszeitraum von 8,91 € pro Patient, indem die Kosten (Krankenhausapothekenverkaufspreis) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit den Behandlungstagen der Esketamin-Gabe multipliziert wird.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### **Krisenintervention / Psychotherapie, medikamentöse Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe und Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation**

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapie (mit Ausnahme der EKT) 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.

### ***Elektrokonvulsive Therapie***

Für die EKT wurde ein bewertetes bundeseinheitliches Zusatzentgelt eingeführt. Dieses Entgelt besteht aus einer Grundleistung und einem Betrag pro Sitzung (vgl. (6)). Das Zusatzentgelt setzt sich zusammen aus einer Grundleistung, inkl. der 1. Sitzung von 394,58°€ und je weiterer Therapiesitzung einer Vergütung von 298,23°€

Die EKT-Kosten für die Erstbehandlung können somit wie folgt berechnet werden:  $394,58^{\circ}\text{€} + 298,23^{\circ}\text{€} * 11,5 = 3.824,26^{\circ}\text{€}$  unter Annahme von 12,5 Sitzungen (siehe Abschnitt 3.3.1). Für die Erhaltungstherapie fallen entsprechend der Annahme von 6 weitere Sitzungen (vgl. Abschnitt 3.3.1) zusätzliche Kosten von  $298,23^{\circ}\text{€} * 6 = 1.789,38^{\circ}\text{€}$  an.

Die Behandlung der EKT geht zusätzlich mit einer PEPP-Pauschale für den Krankenhausaufenthalt einher. Für die Erstbehandlung entsprechen Kosten in Höhe von 14.947,94°€ (Annahme Aufenthalt von 45,9 Tagen) und für die Erhaltungstherapie zusätzliche 4.652,24°€ (Annahme Aufenthalt von 2 Tagen je Sitzung, d.h. 12 Tage).

Hieraus ergeben sich für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kosten von insgesamt 25.213,78°€

### **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.*

### **Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil**

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Ausgehend von einer Zielpopulation von 69.205 Patienten ist Esketamin grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt hierdurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

### **Kontraindikationen**

Bei einer der in der Fachinformation unter Abschnitt 4.3. genannten Gegenanzeigen ist Esketamin kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt wird.

### **Rate an Therapieabbrüchen**

Die Rate an unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch der Studienmedikation führen liegt auf Basis der Studien SUI3001, SUI3002, SUI2001 am Ende der Akutphase (Tag 25) bei 4,4%-14,3% in dem Studienarm von Esketamin (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1). Eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien wäre mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Daher werden die Raten an Therapieabbrüchen in der weiteren Berechnung nicht erfasst.

### **Patientenpräferenzen**

Generell müssen individuelle Patientenpräferenzen bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Wie unter Abschnitt 3.2.2. ausgeführt unterscheidet sich der Leidensdruck von Patienten mit einer depressiven Grunderkrankung und akuter Suizidalität deutlich gegenüber Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode ohne ausgeprägte Suizidalität. Die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung einer depressiven Episode mit akuter Suizidalität haben Limitationen. Die Anwendung von Esketamin bedeutet für den Patienten einen kritischen Zeitgewinn, da die antidepressive Therapie häufig bereits am Tag der stationären Aufnahme eingeleitet werden kann und sich zudem ein deutlich früherer Wirkeintritt einstellt als unter Therapie nach bisherigem Behandlungsstandard, gemäß Leitlinie. Dadurch kann sich der Patient im direkten zeitlichen Anschluss an seine durchlebte Notfallsituation dem behandelnden Arzt schneller öffnen, da er frühzeitiger auf seine antidepressive Therapie anspricht, bzw. eine Remission seiner depressiven Symptomatik erreicht. Hierdurch kann davon ausgegangen werden, dass eine gewisse Präferenz der Patienten für eine Therapie mit Esketamin vorliegen wird.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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 (8-11).

*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.*

In der Gesamtschau werden den limitierenden Einflussfaktoren eine geringe Relevanz bei der Bewertung der Versorgungsanteile beigemessen. Dem gegenüber stehen die dargestellten Unsicherheiten bei der ermittelten Zielpopulation von 69.205 Patienten, wodurch eine belastbare Quantifizierung der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu erreichenden Patientenanteile nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird von einer weiteren Differenzierung hinsichtlich der in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation sowie den korrespondierenden und in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten abgesehen.

### **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 Esketamin entnommen. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Begleitmedikation sind aus der Lauer-Taxe abgeleitet, zuletzt abgefragt am 01.02.2021 (16). Zudem wurde sich auf das PEPP-Entgeltssystem 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 3.3.6 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. H. Lundbeck A/S. *Fachinformation CIPRALEX® 10 mg/20 mg Filmtabletten (Stand: April 2020)*. 2020.
2. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Seroquel Prolong® Retardtabletten (Stand: Mai 2020)*. 2020.
3. Organon Healthcare GmbH. *Fachinformation REMERGIL SolTab® 15 mg/30 mg/45 mg Schmelztabletten (Stand: Februar 2021)*. 2021.
4. Janssen-Cilag International N. V. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
5. 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf), .
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). *PEPP-Entgeltkatalog 2021*; [accessed 18. Februar 2021]. Available from: [https://www.g-drg.de/Datenbrowser\\_und\\_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser\\_2021/PEPP-Browser\\_2021](https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021).
7. 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](https://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/PEPP-Browser/PEPP-Browser_2021/PEPP-Browser_2021).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Ihre Anfrage vom 27. Mai 2020 zu Esketamin - geplante Einführung im stationären Sektor und Dossierpflicht*. 2020.
9. 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/rahmenvertr\\_aege/apotheken/20190101\\_AM\\_Rahmenvertrag\\_129\\_Absatz-2\\_SGB-V.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/apotheken/20190101_AM_Rahmenvertrag_129_Absatz-2_SGB-V.pdf).

10. 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](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2020.pdf).
11. 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](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/psychiatrie/pepp/PEPPV_2020.pdf).
12. Lynum KSB, Nash AI, Fu DJ, Ionescu DF, Sliwa JK, Turkoz I, et al. *Esketamine, in Conjunction With Antidepressant Monotherapy or Augmentation Therapy, Reduces Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder and Active Suicidal Ideation With Intent*. Presented at the Virtual College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists (CPNP) Annual Meeting; 2020.
13. 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/>.
14. Grözinger M. *Elektrokonvulsionstherapie*. Psych up2date. 10(02): Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York; 2016. p. 99-109.
15. Lehnhardt F-G, Dohle I, Sartorius A, Grözinger M. *Kostenstrukturanalyse der Elektrokonvulsionstherapie innerhalb eines leistungsorientierten Krankhausbudgets (In-depth analysis of cost structure for electroconvulsive therapy in a performance-based hospital budget)*. Fortschr Neurol Psychiatr. 2017.
16. LAUER-FISCHER GmbH. *Lauer-Steuer mit Stand 01. Februar 2021*. 2021.
17. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf).

18. Spitzenverband Bund der Krankenkassen Berlin (GKV-Spitzenverband). *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018 – 2018*; [accessed 22. Januar 2020]. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe\\_Anlage\\_3\\_idF\\_des\\_rechtskraeftigen\\_Schiedsspruches\\_31.01.2018.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_idF_des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_31.01.2018.pdf).

### 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 Wiederbelebensmaßnahmen 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 3-18 und Tabelle 3-19 (Erwachsene  $\geq 65$  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 3-18: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene  $< 65$  Jahre mit therapieresistenter Major Depression

Induktionsphase	Erhaltungsphase
<b>Woche 1-4:</b> Initialdosis Tag 1: 56 mg Anschließende Dosen: 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich	<b>Woche 5-8:</b> 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich  <b>Ab Woche 9:</b> 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 3-19: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene  $\geq 65$  Jahre mit therapieresistenter Major Depression

Induktionsphase	Erhaltungsphase
<b>Woche 1-4:</b> Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen	<b>Woche 5-8:</b> 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen  <b>Ab Woche 9:</b> 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 3-18 und Tabelle 3-19).

### *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 3-19 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 3-20). Die nachfolgenden Dosen sollten, basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit, in 28-mg-Schritten auf 56 mg oder 84 mg hochtitriert werden.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene mit japanischer Abstammung

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

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> abgewogen werden. Spravato<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien mit Spravato<sup>®</sup> wurde über Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst berichtet. Vor der Anwendung von Spravato<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> in Bezug auf die Suizidprävention oder die Reduzierung suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Spravato<sup>®</sup> schließt die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme nicht aus, wenn dies klinisch begründet ist, selbst wenn bei den Patienten nach der ersten Dosis von Spravato<sup>®</sup> 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 substanzieller 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<sup>®</sup> mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten vor der Verordnung von Spravato<sup>®</sup> 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 intrakraniellen Druck assoziiert ist.

### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Bei älteren Patienten, die mit Spravato<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> nicht ausgeschlossen werden.

### *Symptome des Harntrakts*

Während der Anwendung von Spravato<sup>®</sup> 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 Bauchorta oder periphere Arterien).
  - 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 3-21: Nebenwirkungen mit Esketamin

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung		
	Häufigkeit		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Nasenbeschwerden, Rachenreizung, Schmerzen im Oropharynx, trockene Nasenschleimhaut inklusive Nasenverkrustung, nasaler Pruritus	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Erbrechen	orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit	Hypersalivation
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hyperhidrose	kalter Schweiß
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Pollakisurie, Dysurie, Harndrang	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Asthenie, Weinen, Gefühl der Körpertemperaturänderung	Gangstörung
<b>Untersuchungen</b>	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<sup>®</sup> 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  $\geq 40$  mmHg) zwischen 8% (< 65 Jahre) und 17% ( $\geq 65$  Jahre) und für den DBD (Anstieg  $\geq 25$  mmHg) zwischen 13% (< 65 Jahre) und 14% ( $\geq 65$  Jahre). In 3% der Fälle betrug der Anstieg des SBD  $\geq 180$  mmHg, in 4% der Fälle betrug der Anstieg des DBD  $\geq 110$  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<sup>®</sup> 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/zu 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, Arzneimittelmissbrauch, 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 medizinischen 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, Arzneimittelmissbrauch, 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 3-22: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

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

<b>Risiko</b>	<b>Routine risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen</b>
Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenleitfaden</li> <li>• Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</li> </ul>

<b>Risiko</b>	<b>Routine risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen</b>
Bewusstseinsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlungen zur Nachbeobachtung nach der Anwendung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlung, dass die Anwendung von Spravato<sup>®</sup> und die anschließende Nachbeobachtung in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden muss (Fachinformation Abschnitt 4.2)</li> <li>• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenleitfaden</li> <li>• Checkliste für medizinisches Fachpersonal Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</li> </ul>

<b>Risiko</b>	<b>Routine risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen</b>
Erhöhter Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, and 4.8</li> <li>• Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</li> <li>• 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</li> <li>• Empfehlungen für die Behandlung von Patienten, deren Blutdruck vor der Anwendung erhöht ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitfaden für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Patientenleitfaden</li> <li>• Checkliste für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen</li> </ul>

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

*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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
2. Janssen-Cilag International N. V. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Spravato<sup>®</sup> 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](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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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 3-23, 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 3-23 bei.*

Nicht zutreffend.

Eine Prüfung der Anpassung des EBM ist aktuell nicht erforderlich, da Spravato<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Februar 2021)*. 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021* 2021; [accessed 17. Februar 2021].