

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Esketaminhydrochlorid (Spravato®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 14.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	79
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	100
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	109
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	110
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	112
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	114
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	114
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	127
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	130
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	134
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	134
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	135
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	136
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	142

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: ICD-10 Codierung der depressiven Episoden	17
Tabelle 3-2: Prozentualer und numerischer Anteil depressiver Episoden nach ICD-10 in der GKV-Population über 14 Jahre für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023).....	32
Tabelle 3-3: Prozentualer und numerischer Anteil von Erwachsenen mit depressiver Episode nach ICD-10 in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023).....	34
Tabelle 3-4: Prozentualer und numerischer Anteil Erwachsener mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)	35
Tabelle 3-5: Gegenüberstellung des Anwendungsgebiets und der Operationalisierung der TRD in der Untersuchung GFL et al. (2023)	39
Tabelle 3-6: Gegenüberstellung der prozentualen und numerischen Anteile Erwachsener mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten (1) mit Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder verschiedener antidepressiver Substanzen erhalten (2) und mit erwachsenen Patienten mit einer TRD (3) in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023).....	41
Tabelle 3-7: Prozentuale Anteile der erwachsenen Patienten mit TRD an erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten und an erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder verschiedener antidepressiver Substanzen erhalten in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)	43
Tabelle 3-8: Identifizierte Studien der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der TRD.....	47
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	97
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	99
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	99
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	101
Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Esketamin (Spravato®).....	103
Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Escitalopram zur Kombination mit Esketamin (Spravato®):	104
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Venlafaxin zur Kombination mit Esketamin (Spravato®):.....	105
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zVT (ausgenommen EKT)	105
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Elektrokonvulsionstherapie (EKT)	108
Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene <65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression.....	115
Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene ≥65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression.....	115
Tabelle 3-26: Liste der Nebenwirkungen.....	124
Tabelle 3-27: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen	130
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	136

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Modell der Erkrankungs- und Behandlungsphasen	21
Abbildung 3-2: Mittlere SDS-Score-Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 6 und Monat 12	24
Abbildung 3-3: Mittlere EQ-5D-5L-Score-Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 6 und Monat 12	24
Abbildung 3-4: Schritte zur Bestimmung der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet auf Basis von GFL et al. (2023) und einer orientierenden Literaturrecherche	33
Abbildung 3-5: Ansatz zur Bestimmung der TRD-Episoden in GFL et al. (2023)	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Antidepressivum
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenabgabepreis
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation
DBD	Diastolischer Blutdruck
Dep. Codes	Depressionscodes
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, vierte Edition)
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, fünfte Edition)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EKT	Elektrokonvulsive Therapie
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimension – 5 Level
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FTA	Filmtablette
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAM-D-17	Hamilton-Skala mit 17 Fragen
HKP	Hartkapsel
HRDS	Health-Risk-Data-Set
ICD-10	International Classification of Disease, 10. Revision
d. h.	das heißt
inkl.	inklusive
IVIG	Intravenous Immunoglobulin (Infusionstherapie mit hochdosierten Immunglobulinen)
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)

MAO	Monoaminoxidase
MDD	Major Depressive Disorder
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
mmol	Millimol
MS	Mitgliedsstaat
N	Normgröße
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA-Klasse	Klassifikation gemäß New York Heart Association
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen
p.o.	peroral
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTD	Pharmaceutically Treated Depression
PZN	Pharmazentralnummer
RAAD	Rapid Acting Antidepressant
RET	Retard-Tablette
RMP	Risikomanagement-Plan
rTMS	repetitive transkranielle Magnetsimulation
SBD	Systolischer Blutdruck
SDS	Sheehan Disability Scale
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
sog.	so genannt
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
St.	Stück
Tbl.	Tablette
TAB	Tablette
TRD	Therapieresistenten Depression
TZA	Trizyklische Antidepressiva
XR	extended release
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vorbemerkung

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

Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Esketamin (Spravato®), in Kombination mit einem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (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 (AD) nicht angesprochen haben (1).

Für die vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgesetzt (2, 3):

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:

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

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).

Für den Wirkstoff Esketamin in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet hat die Janssen-Cilag GmbH am 27.10.2017, 27.06.2018 und 09.11.2018 beim G-BA Beratungsgespräche nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Anspruch genommen (Vorgangsnummern 2017-B-172, 2018-B-089 und 2018-B-196) (4-6).

Die damals in allen drei Beratungen festgelegte zVT lautete:

- „Augmentation mit Lithium (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- Augmentation mit Quetiapin retard (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)
oder
- Kombination mit einem zweiten Antidepressivum (als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie)

oder

- Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.

Voraussetzung für eine adäquate Umsetzung der zVT sind die zulassungskonforme Dosierung (sofern verträglich) der AD – da Esketamin regelhaft in Kombination mit einem SSRI oder SNRI eingesetzt wird – und das Angebot einer begleitenden psychotherapeutischen Behandlung gemäß der Psychotherapierichtlinie.“

Die Studie ESCAPE-TRD wurde auf Basis dieser Niederschriften geplant, initiiert und durchgeführt.

Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation therapieresistente Depression für Esketamin (2021-03-01-D-658) wurde die zVT im Beschluss vom 19. August 2021 folgendermaßen angepasst (, 3):

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:

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

Der G-BA gibt folgende Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

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

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

Die Zulassung der eingesetzten Wirkstoffe ist zu beachten.

Es liegt ebenfalls Evidenz für die Wirksamkeit der elektrokonvulsiven Therapie (EKT) im Anwendungsgebiet der therapieresistenten Depression vor. Nach der NVL kann die EKT als Option nach sorgfältiger Abwägung, insbesondere bei schweren depressiven Episoden bzw. bei therapieresistenten Depressionen, in Frage kommen. Auf Basis der Leitlinienempfehlungen sowie der Stellungnahmen ist diese Option als nachrangig gegenüber den oben genannten Augmentationen bzw. Zusatztherapien anzusehen und wird in der Versorgungsrealität im Vergleich zu den anderen Optionen nur selten durchgeführt.“

Die Janssen-Cilag GmbH folgt den Festlegungen des G-BA zur zVT.

Der Wechsel der antidepressiven Monotherapie sowie die Elektrokonvulsionstherapie sind nachrangige Therapieoptionen

Es ist zu ergänzen, dass am 29. September 2022 eine Neuauflage der NVL veröffentlicht wurde. In dieser wurde die Empfehlung zum Wechsel der antidepressiven Monotherapie (Switch) weiter eingeschränkt, sodass ein Switch explizit nur noch einmalig nach einer Monotherapie erfolgen kann. Generell erfolgt die Empfehlung eines Switches mit abgeschwächtem Empfehlungsgrad, da die klinische Evidenz gegen die Wirksamkeit der Switch-Strategie spricht (7). TRD-Patienten haben per Definition mindestens 2 Vortherapien erhalten, d. h. gemäß der Neuauflage der NVL haben sie entweder bereits den einmaligen Wechsel der Monotherapie von der ersten auf die zweite Vortherapie gehabt oder sie kommen für einen einmaligen Wechsel nicht mehr in Frage, da sie schon eine höherwertige zweite Therapielinie (Kombination, Augmentation) erhalten haben, von der ein Switch auf eine erneute Monotherapie nicht empfohlen wird. Sowohl die NVL als auch der G-BA beschreiben den Wechsel der antidepressiven Monotherapie als nachrangige Behandlungsoption (2).

Ebenfalls ist die EKT eine Therapieoption, die Patienten mit TRD gemäß der NVL angeboten werden soll, insbesondere im höheren Lebensalter oder bei psychotischer Symptomatik (7). Allerdings weist die Leitliniengruppe auch bei dieser Therapieoption auf die sehr niedrige Evidenzqualität hin und setzt vor deren Einsatz eine leitliniengerechte Vorbehandlung, d. h. ggf. inklusive einer Kombination von medikamentöser Behandlung und Psychotherapie sowie den verschiedenen anderen Strategien bei Nichtansprechen voraus. Dabei verzichtet sie darauf, die vor einer EKT notwendige Zahl und Art der Therapieversuche genauer zu definieren. Bereits in der mündlichen Anhörung im Rahmen der ersten Nutzenbewertung in der Indikation therapieresistente Depression für Esketamin (2021-03-01-D-658) (8) wurde klargestellt, dass es sich um eine Therapiemaßnahme handelt, die aufgrund ihrer Akzeptanz und eingeschränkten Verfügbarkeit, wie auch vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss festgestellt, eine nachrangige Therapieoption darstellt .

Die Augmentation mit Quetiapin, die Augmentation mit Lithium sowie die Kombination mit einem zweiten AD sind gemäß der NVL als gleichwertig anzusehen

Die Augmentation mit Quetiapin oder Lithium, sowie die Kombination mit einem zweiten AD werden in der aktuellen Fassung der NVL bei Patienten mit Nichtansprechen auf eine AD-Monotherapie weiterhin als Therapieoptionen der 1. Wahl angesehen. Auch bei Patienten in späteren Linien und somit einer TRD stellen diese Augmentationsstrategien und die

Kombination mit einem zweiten AD jeweils noch eine Option dar, es liegt allerdings gemäß Ausführung der Leitlinie keine direkt vergleichende Evidenz vor. Es besteht daher keine Präferenz für eine Kombination oder Augmentation. Speziell für den Einsatz von Lithium bestehen aufgrund seines hohen Neben- und Wechselwirkungspotenzials und damit einhergehender Gefahr von Intoxikationen häufig Vorbehalte unter den Behandlern, wodurch der Einsatz eher auf mit Lithium erfahrene Spezialisten eingeschränkt ist (7). Dennoch besteht auf Basis der NVL insgesamt keine Präferenz für eine der drei genannten Therapieoptionen und keine Empfehlung für eine bestimmte Reihenfolge, in der diese Optionen eingesetzt werden sollten.

Aus dem Vorherigen ergibt sich, dass im gegenständlichen Anwendungsgebiet bei adäquater Versorgung der Patienten ein Vergleich mit einer der als gleichrangig bevorzugten Therapien im Rahmen einer Single-Komparator Studie geeignet ist.

Der Vergleich gegenüber Quetiapin retard extended release (XR) in Form einer Single-Komparator Studie ist ein adäquater Vergleich gegenüber der zVT

Für die gleichrangig bevorzugten Therapien gemäß NVL sind jeweils keine Kriterien definiert, für welche Patienten sie am besten geeignet sind oder welche Patienten am besten ansprechen, wonach der behandelnde Arzt letztlich seine Therapieauswahl treffen könnte. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns gibt es keinen Grund zur Annahme, dass die Patienten mit einer anderen Therapieoption als der gewählten besser oder schlechter versorgt wären.

In der Folge kommt die Augmentation mit Quetiapin XR (extended release) zunächst als Behandlungsoption für alle Patienten mit einer TRD in Frage. In der NVL werden auch keine Empfehlungen genannt, bei welchen Patienten Quetiapin XR nicht eingesetzt werden sollte oder bei denen eine andere Therapieoption zu bevorzugen wäre (7). Bei der Gabe von Quetiapin XR sind lediglich relative Kontraindikationen mit einigen Cytochrom-P-450-3A4-Hemmern, sowie bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff selbst, zu beachten (9). Gemäß Fachinformation bestehen keine weiteren Kontraindikationen.

Dies lässt den Schluss zu, dass eine Single-Komparator-Studie gegen eine Augmentation mit Quetiapin XR repräsentativ und aussagekräftig für das vollständige gegenständliche Anwendungsgebiet ist. Für die Studienpopulation gibt es, wie oben beschrieben, keinen Grund zur Annahme, dass sie mit Quetiapin XR nicht adäquat versorgt wird und eine andere Therapieoption besser geeignet sein könnte.

Die Studie ESCAPE-TRD vergleicht intranasales Esketamin in Kombination mit einem bestehenden SSRI/SNRI gegenüber einer Augmentation eines bestehenden SSRI/SNRI mit Quetiapin XR. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ESCAPE-TRD gewährleisten die Repräsentativität der Studienpopulation für das vollständige Anwendungsgebiet. Für Patienten mit einer TRD stellt der Vergleich mit einer Augmentation mit Quetiapin XR in einer Single-Komparator-Studie aus den genannten Gründen eine adäquate Umsetzung der zVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dar.

Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten zVT weist der G-BA darauf hin, wie auch von der NVL empfohlen, dass Patienten bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit AD zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine Psychotherapie angeboten werden soll .

Dieser Anforderung wird in der Studie ESCAPE-TRD Rechnung getragen: Es wird sichergestellt, dass alle Patienten die Möglichkeit haben, parallel zur pharmakologischen Behandlung eine Psychotherapie wahrzunehmen. Diese Option wird, um eine mögliche Verzerrung zu minimieren, vor der Randomisierung mit dem Studienteilnehmer besprochen. Patienten werden ermutigt, eine bestehende Psychotherapie sowie unterstützende Therapien wie Psychoedukation und/oder Beratung weiterzuführen. Mit Patienten, die bisher keine Psychotherapie erhalten, wird besprochen, ob eine Psychotherapie als nützlich angesehen wird. Die Auswahl der psychotherapeutischen Intervention liegt im Ermessen des Studienarztes und sollte je nach örtlicher Verfügbarkeit individuell ausgewählt werden und sollte die Bedürfnisse und Präferenzen des Studienteilnehmers widerspiegeln. Die Gespräche werden dokumentiert .

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.

Als Quelle wurden hauptsächlich die Niederschriften der drei Beratungsgespräche beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummern 2017-B-172, 2018-B-089 und 2018-B-196) (4-6), die aktuelle Leitlinie und Fachinformationen 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 NV. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung*. Stand: Dezember 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI)*. 2021 [abgerufen am: 01.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII Esketamin*. 2021 [abgerufen am: 03.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-659/2021-19-09_Geltende-Fassung_Esketamin_D-658.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-172 - Esketaminhydrochlorid zur Behandlung der therapieresistenten Depression*. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-089 - Esketaminhydrochlorid zur Behandlung therapieresistente Depression*. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-196*. 2018.
7. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0.*: 2022 [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Esketamin (D-658/D-659)*. 2021.
9. TAD Pharma GmbH. *Fachinformation Quentiax® retard 50 mg/-150 mg/-200 mg/-300 mg Retardtabletten*. Stand: November 2016. 2016.
10. Janssen-Cilag Ltd. *Non-interventional Study Protocol - Treatment-Resistant Depression Cohort in Europe - Protocol 54135419DEP4001 AMENDMENT 1*. 2018.

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 und klinisches Erscheinungsbild

Bei der Major Depression handelt es sich um eine Erkrankung aus dem Bereich der affektiven Störungen. Aufgrund ihrer Häufigkeit und ihren Auswirkungen ist die Major Depression mit einer hohen individuellen und gesamtgesellschaftlichen Krankheitslast verbunden (1-3). Patienten mit einer Major Depression leiden unter einer eingeschränkten allgemeinen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität sowie einer erhöhten körperlichen Morbidität und Mortalität. Die Major Depression umfasst ein heterogenes Spektrum depressiver Einzelsymptome, die in einer depressiven Episode jeweils in individueller Ausprägung auftreten und das Denken, Fühlen und Handeln der Betroffenen stark beeinflussen und häufig mit Störungen verschiedener Körperfunktionen einhergehen (4).

Krankheitstypische Symptome umfassen u. a. Niedergeschlagenheit, Verzweiflung, Gefühllosigkeit, Interessen- und Freudlosigkeit sowie Antriebsmangel und erhöhte Ermüdbarkeit. Diese emotionale Grundstimmung ist oft verbunden mit einem erheblichen Rückgang des persönlichen Aktivitätsniveaus und sozialem 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 .

Nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) ist eine depressive Episode, je nach Stärke ihrer Ausprägung, durch das Auftreten von bis zu drei Haupt- sowie weiteren Zusatzsymptomen über mindestens 2 Wochen gekennzeichnet. Zu den Hauptsymptomen gehören (5):

- Depressive, gedrückte Stimmung
- Interessensverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung

Neben diesen Hauptsymptomen können im Rahmen einer depressiven Episode mehrere oder alle der folgenden Zusatzsymptome auftreten (5):

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung
- Hoffnungslosigkeit
- Schlafstörungen
- Appetitstörungen
- Suizidgedanken und Suizidhandlungen

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, um den Erkrankungszustand eines Patienten zutreffend zu erfassen (5).

Wenn Patienten auf mindestens zwei unterschiedliche, adäquat (auf-)dosierte AD aus verschiedenen Substanzklassen nicht angesprochen haben, spricht man von einer TRD (5).

Klassifikation und Einteilung nach Schweregraden und Stadien

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

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

Im Mai 2019 wurde die ICD-11 verabschiedet, welche am 01. Januar 2022 in Kraft getreten ist. Seitdem können die Mitgliedsstaaten der WHO ihre Mortalitätsdaten ICD-11-kodiert an die WHO berichten. Erst nach einer flexiblen Übergangszeit von mindestens 5 Jahren soll die Berichterstattung nur noch ICD-11-kodiert erfolgen. Der konkrete Zeitpunkt einer Einführung der ICD-11 in Deutschland zur Mortalitätskodierung steht noch nicht fest.

Die Einführung der ICD-11 in Deutschland zur Morbiditätskodierung wird aufgrund der hohen Komplexität ebenfalls noch mehrere Jahre in Anspruch nehmen und kann laut Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte die für die Mortalitätskodierung angedachte flexible

Übergangszeit überschreiten. Sowohl für die Mortalitätskodierung als auch für die Morbiditätskodierung gilt, dass bis zu einer Einführung der ICD-11 im jeweiligen Anwendungsbereich die ICD-10 weiterhin die gültige amtliche Klassifikation für Deutschland bleibt (6). Darüber hinaus existiert zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine autorisierte Übersetzung für Deutschland (6). Aus diesem Grund wird in dem vorliegenden Dossier die ICD-10 als Klassifikationssystem verwendet.

ICD-10

Entsprechend der Ausprägung der patientenindividuellen Symptomatik differenziert die ICD-10 Klassifikation zum einen nach dem Schweregrad der aktuell betrachteten depressiven Episode, wenn die Symptome mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen beobachtet werden. Dabei richtet sich der Schweregrad nach der Anzahl der oben beschriebenen Haupt- und Zusatzsymptome. Die ICD-10 Klassifikation unterscheidet eine leichte, eine mittelgradige und eine schwere depressive Episode (mit und ohne psychotische Symptome) (5):

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

Das ICD-10 Klassifikationssystem differenziert weiterhin danach, ob es sich bei der aktuellen depressiven Episode um eine erstmalige Erkrankung (F32.x) handelt, oder ob die Patienten unter einer erneut auftretenden, rezidivierenden depressiven Episode (F33.x) leiden. Die für depressive Episoden relevante ICD-10 Codierungen zeigt Tabelle 3-1 (7).

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

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

ICD-10 Codierung	Beschreibung
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F33.4*	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert
F33.8*	Sonstige rezidivierende depressive Störungen
F33.9*	Rezidivierende depressive Störungen, nicht näher bezeichnet
<p>*ausgegraute ICD-10 Codes sind relevant für die Klassifikation der depressiven Episode, sind jedoch nicht relevant für das AWG im vorliegenden Dossier</p> <p>Abkürzungen: ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision</p> <p>Quelle:</p>	

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

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

DSM-V

Neben dem ICD-10 Klassifikationssystem existiert das eigenständige DSM Klassifikationssystem, welches in den USA entwickelt wurde und gegenwärtig in der fünften Version vorliegt. Dieses bezieht sich spezifisch auf die Definition und Diagnostik psychischer Erkrankungen. Die Diagnosekriterien und die Klassifikation unipolarer Depressionen entspricht weitgehend der des ICD-10 Klassifikationssystems.

Die folgende Definition liegt dabei einer Major Depressive Disorder (MDD) gemäß DSM-V zugrunde (8). Es müssen danach mindestens fünf der nachfolgend genannten Einzelsymptome während derselben 2-Wochen-Periode aufgetreten sein. Davon muss mindestens eines der beiden erst genannten Symptome aufgetreten sein:

- 1) depressive Verstimmung oder
- 2) Verlust an Interesse oder Freude, und:
 - depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages,
 - deutlich vermindertes Interesse oder Freude an (fast) allen Aktivitäten, an fast allen Tagen,
 - deutlicher Gewichts-/Appetitverlust oder Gewichtszunahme/Appetitsteigerung,
 - Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf an fast allen Tagen,

- psychomotorische Unruhe/Verlangsamung an fast allen Tagen,
- Ermüdung/Energieverlust an fast allen Tagen,
- Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld an fast allen Tagen,
- Konzentrations- und Entscheidungsprobleme an fast allen Tagen,
- wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung des Suizids.

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

Die MDD wird innerhalb des DSM-V Klassifikationssystems weiterhin nach der Schwere der depressiven Symptomatik in einen mittelgradigen oder schweren Erkrankungsgrad unterschieden, ferner nach dem Vorliegen psychotischer Symptome sowie danach, ob sie den Charakter rezidivierender depressiver Episoden hat, oder nicht. Zusätzlich erlaubt das DSM-V Klassifikationssystem bei der Diagnosestellung den Grad der Remission einer MDD zu kodieren (8). Das DSM-V Klassifikationssystem findet umfangreiche Anwendung in der klinischen Forschung zu psychischen Erkrankungen (5).

In der Studie ESCAPE-TRD erfolgte ein Einschluss der Patienten nach den Kriterien des DSM-V Systems (9).

Ursachen für die Entstehung einer Major Depression

Die Ätiologie und vor allem die Pathophysiologie einer Major Depression sind nicht vollumfänglich verstanden. Derzeitige Erklärungskonzepte für die Ursachen der Entstehung einer Major Depression fokussieren multifaktorielle Ansätze. Demnach entsteht eine Major Depression durch komplexe Wechselwirkungen zwischen biologischen und psychosozialen Faktoren (5). Zu den psychosozialen Faktoren werden belastende Erlebnisse wie der frühe Verlust eines Elternteils, Missbrauch, Vernachlässigung, eine gestörte Mutter-Kind-Beziehung oder Trennung gezählt. Weitere Risikofaktoren sind beispielsweise eine chronische Angststörung in der Kindheit und Jugend, begleitet von Unsicherheit und mangelndem Selbstvertrauen. Belastende Lebensumstände wie chronischer Stress, Überforderung, wenig gesellschaftliche Kontakte oder Arbeitslosigkeit werden als auslösende Faktoren angesehen. Die Bedeutung der einzelnen Faktoren kann individuell erheblich variieren (5, 10). Biologische Faktoren umfassen u. a. (epi-)genetische und neurobiologische Ursachen. Es werden aber auch immunologische (11-14) und neuroendokrinologische (15, 16) Funktionsstörungen als potenzielle Ursachen diskutiert. Anhand von Populationsstudien kann eine genetische Disposition Betroffener, ebenso wie der Nachweis von familiärer Häufung bei der Entwicklung depressiver Erkrankungen belegt werden. Studien zur genetischen Epidemiologie der Major Depression kommen auf eine Heritabilität von ca. 35 % (17, 18). Depressive Symptome können

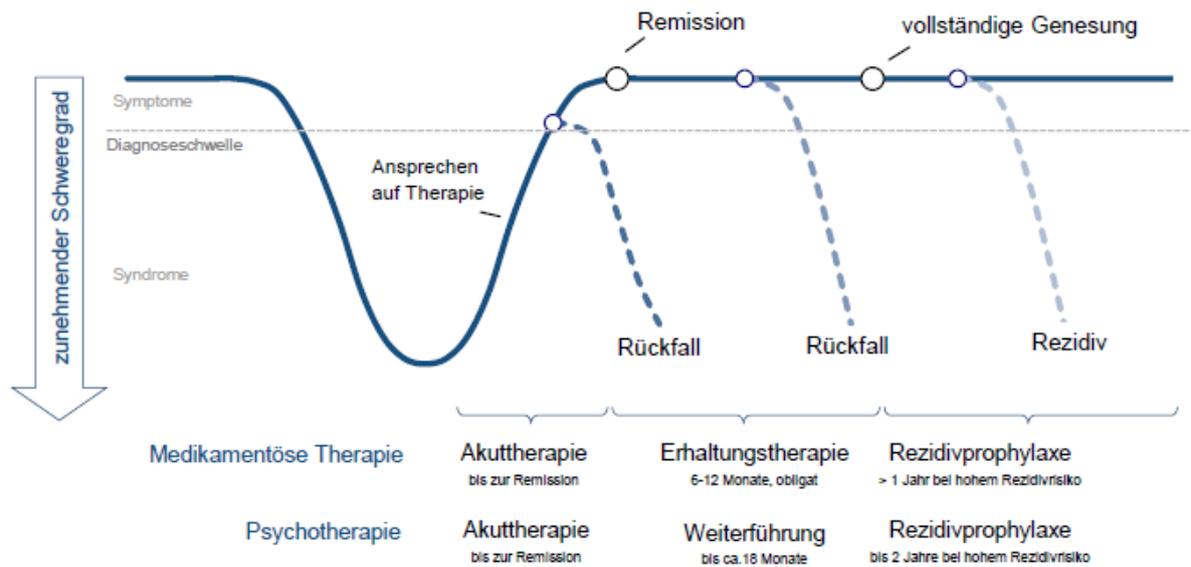
auch eine sekundäre Reaktion auf die Entwicklung einer somatischen Krankheit oder auf Komplikationen und Symptome sein. Neben diesen indirekten Auswirkungen können bestimmte Krankheiten auch direkte pathophysiologische Auswirkungen auf das Gehirn haben und so Ursache einer Depression sein. Beispiele hierfür sind der Schlaganfall oder die Multiple Sklerose (19, 20). Darüber hinaus können depressive Symptome auch mit Nebenwirkungen von Medikamenten zusammenhängen (21).

Bei den Betroffenen lassen sich 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 (22-24). 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 (23). Die Neuroplastizität beschreibt die Eigenschaft von Synapsen, Nervenzellen sowie Hirnarealen, sich in der Ausprägung ihres strukturellen Aufbaus und Funktion zu verändern (25). Die Störung der Neuroplastizität stellt ein entscheidendes pathophysiologisches Korrelat der Depression dar (26-30).

Verlauf der Erkrankung

Die Erkrankung verläuft in (wiederkehrenden) depressiven Episoden mit unterschiedlicher Dauer von einigen Wochen bis zu Jahren (5). Der Verlauf jeder depressiven Episode eines Patienten ist in der Ausprägung der Symptomatik sehr heterogen. So kann auch bei einem unbehandelten Verlauf einer depressiven Episode nach einer temporär zunehmenden Schwere der depressiven Symptomatik im Idealfall eine Verbesserung eintreten. Die Dauer einer einzelnen depressiven Episode hält in ihrer akuten Phase bei unbehandelten Patienten durchschnittlich ca. sechs bis acht Monate an. Bei pharmakologisch behandelten Patienten verkürzt sich die depressive Episode auf etwa vier Monate. Bei einer ununterbrochenen Dauer einer depressiven Episode von mehr als zwei Jahren wird von einer chronischen oder persistierenden Depression gesprochen (5).

Abbildung 3-1 gibt einen grundsätzlichen Überblick über den Verlauf depressiver Episoden sowie entsprechender Behandlungsphasen



Quelle: (5)

Abbildung 3-1: Modell der Erkrankungs- und Behandlungsphasen

Der Verlauf einer depressiven Episode wird danach differenziert, wie lange sie anhält, ob eine vollständige Remission erreicht werden konnte sowie wann bzw. ob ein Rezidiv auftritt. Als Remission wird dabei die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes oder zu mindestens eines weitgehend symptomfreien Zustands bezeichnet. Tritt vor oder zeitlich relativ kurz nach Erreichen der Remission die depressive Symptomatik erneut auf, spricht man von einem Rückfall (engl. Relapse). Bleibt der Patient nach der Remission für einen Zeitraum von etwa sechs Monaten dagegen symptomfrei, spricht man von vollständiger Genesung. Ein zeitlich späteres Wiederauftreten einer erneuten depressiven Episode wird als Rezidiv bezeichnet (5).

In Bezug auf die Dauer einer depressiven Episode bis zum Eintritt ihrer Remission besteht Uneinheitlichkeit in derzeitigen Datenerhebungen, die sich u. a. aus der Verwendung unterschiedlicher Erhebungsinstrumente ergeben können. Demnach 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 (2). Etwa 20 % der an einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode erkrankten Patienten sind trotz antidepressiver Behandlung auch nach zwei Jahren und etwa 10 % auch nach 3 Jahren noch nicht vollständig genesen (31, 32). Das Rezidivrisiko nach einer ersten depressiven Episode liegt bei 60 % bis 75 %, 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 (2). Das Risiko einer weiteren depressiven Episode erhöht sich mit jeder neuen Episode (33, 34).

Verlauf einer depressiven Episode bei therapieresistenter Depression

Ein relevanter Anteil der Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode spricht nicht oder nur unzureichend auf eine Behandlung an, obwohl diese unter angemessener Dosierung über eine ausreichend lange Dauer erfolgt und eine gute Mitarbeit und Therapietreue besteht. In diesem Zusammenhang hat das US-amerikanische National Institute of Mental Health eine umfassende prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener, sequenziell angewandter Behandlungsformen bei mittelgradigen bis schweren depressiven Episoden finanziert und durchgeführt – die sogenannte STAR*D-Studie. Die Studie zeigt, dass mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer Remission sinkt, und ferner das Risiko eines Rückfalls steigt. Während die Remissionsraten der ersten beiden Behandlungsversuche vergleichbar sind (etwa 37 % unter dem ersten Behandlungsversuch und 31 % unter dem zweiten Behandlungsversuch), sinkt die Remissionsrate nach einem zweiten fehlgeschlagenen Therapieversuch deutlich, mit etwa 14 % unter dem dritten Behandlungsversuch und 13 % unter dem vierten Behandlungsversuch. D. h. bei 86 % bzw. 87 % der Patienten konnte bei dem jeweiligen Behandlungsversuch keine Remission erzielt werden (35).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit einer Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit AD nicht angesprochen haben (36). Diese Patienten leiden zum einen über Wochen und Monate, unter Umständen bis zu Jahren unter ihrer depressiven Symptomatik. Zum anderen verschlechtert sich mit zunehmender Anzahl medikamentöser Therapieversuche die Prognose für das Erreichen einer Remission, während das Risiko eines Rückfalls steigt (5, 35, 37).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

In Bezug auf die Behandlung depressiver Episoden bei älteren Menschen mit oralen AD ist zu berücksichtigen, dass die Latenzzeit bis zum Wirkeintritt des Medikaments gegenüber jüngeren Erwachsenen häufig verlängert ist. Es wird von einer Wirklatenz von bis zu sechs Wochen bei älteren Menschen gegenüber drei bis zu vier Wochen bei jüngeren Menschen ausgegangen (5).

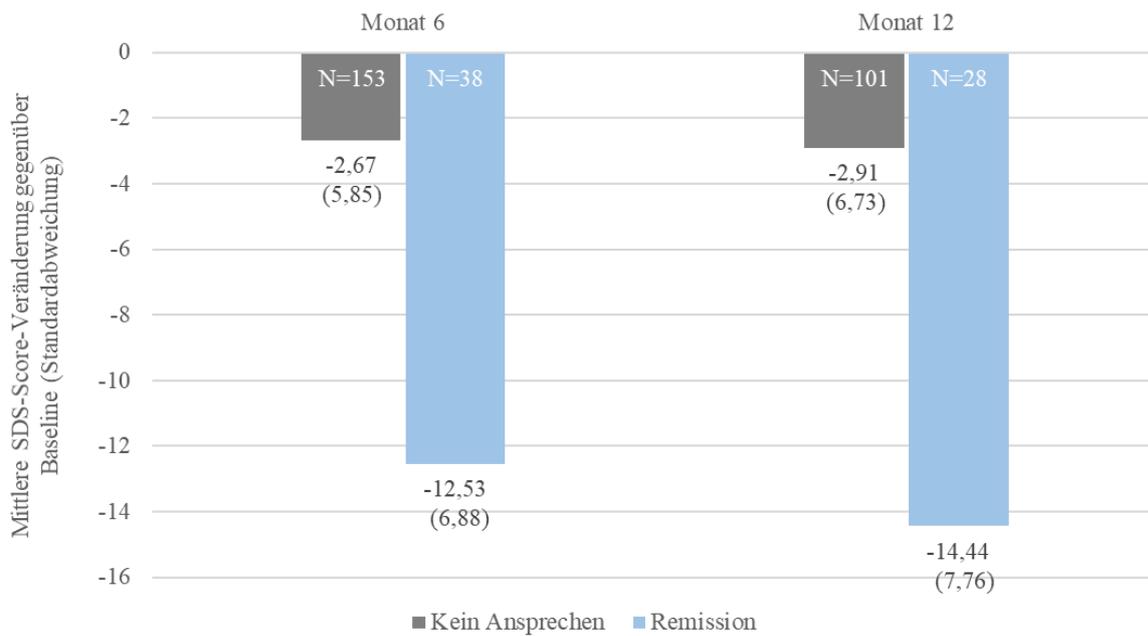
Therapieziele der Behandlung der TRD

Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien definieren das Erreichen einer Remission, die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Rezidivprophylaxe als zentrale Ziele einer möglichst nachhaltigen Depressionsbehandlung (5, 38, 39). Diese Therapieziele besitzen Gültigkeit für depressive Episoden aller Schweregrade und sind unabhängig von der Anzahl und Art vorangegangener Therapieversuche. Daher leiten sich die Therapieziele zur Behandlung der TRD aus diesen allgemeinen Behandlungszielen einer depressiven Episode ab.

Eine vollständige Genesung als langfristiges Ziel bei der Behandlung einer depressiven Episode ist in der NVL definiert als symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach einer Remission (5). Für

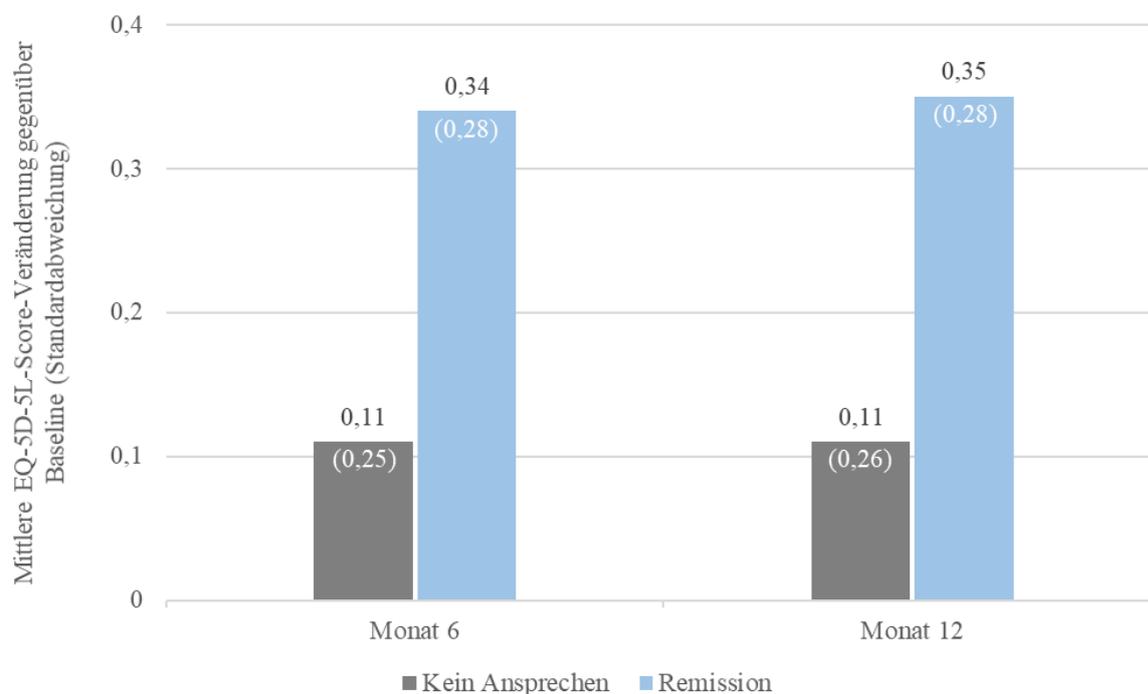
das Beenden der depressiven Episode und somit dem Erreichen einer Remission ist der zeitliche Aspekt ausschlaggebend. Eine schnelle Remission in der aktuellen depressiven Episode ist von hoher Bedeutung, da gerade die frühzeitige Remission mit einem Therapieerfolg in der aktuellen depressiven Episode assoziiert ist (40, 41).

Darüber hinaus stellt eine Remission für Patienten mit einer TRD die beste bzw. einzige Möglichkeit dar, zum ursprünglichen Funktionszustand und einer besseren Lebensqualität zurückzukehren. Eine Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung bis hin zur ursprünglichen Funktionsfähigkeit erlaubt die Wiederherstellung der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit und Teilhabe. In diesem Kontext spricht man von einer funktionalen Remission. Das Erreichen einer funktionalen Remission ist ein wichtiges Behandlungsziel, da es als Indikator für die allgemeine Erholung von einer Depression gilt. Ein valides und reliables Instrument zur Messung der funktionalen Remission ist die Sheehan Disability Scale (SDS) (42, 43). Die SDS ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung funktionaler Beeinträchtigungen und damit verbundener Behinderung. Die Erhebung erfolgt durch die Studienteilnehmer selbst und bezieht sich in der Regel auf die Erinnerung der zurückliegenden sieben Tage. Der Fragebogen bestimmt die Beeinträchtigung des Arbeits-/Schullebens, des Soziallebens und des Familienlebens sowie häuslicher Tätigkeiten (44, 45). Daten aus einer europäischen Kohorte mit TRD-Patienten zeigen die Auswirkung einer Remission auf die funktionale Beeinträchtigung gemäß SDS (46). Wie in Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3 dargestellt, zeigen Patienten, die nach sechs und zwölf Monaten Behandlung nicht ansprechen, nur geringe oder gar keine Verbesserungen auf der SDS-Skala. Auch auf der EQ-5D-5L-Skala ist nur eine geringe oder gar keine Verbesserung zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu zeigen die Patienten, die nach 6 oder zwölf Monaten eine Remission erreichen, viel größere und vor allem klinisch bedeutsame Verbesserungen bei den SDS- und EQ-5D-5L-Werten, auch bei Anwendung eines Schwellenwerts von 15 %. Dies deutet darauf hin, dass das Erreichen einer Remission zu bedeutsamen Verbesserungen der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität bei Patienten mit einer TRD führt. Zugleich existiert Evidenz, dass Patienten ohne Remission eine schlechtere Lebensqualität aufweisen und ein höheres Risiko für einen Rückfall und ein Wiederauftreten der Depression haben (41, 47, 48).



Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten von (46)

Abbildung 3-2: Mittlere SDS-Score-Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 6 und Monat 12



Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten von (46)

Abbildung 3-3: Mittlere EQ-5D-5L-Score-Veränderung gegenüber Baseline zu Monat 6 und Monat 12

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.

Patienten mit einer TRD haben häufig einen besonders hohen Leidensdruck und ihre Erkrankung ist mit erheblichen Einschränkungen des alltäglichen Lebens verbunden. Dies äußert sich durch eine verlängerte mediane Episodendauer (49, 50), häufigere Rückfälle und Rezidive (35, 50, 51), mehr Komorbiditäten (49) und eine stärkere Beeinträchtigung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität (5, 52). In Leitlinien werden daher das Erreichen einer Remission, die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Rezidivprophylaxe als übergeordnete Therapieziele definiert (5, 38, 39). Trotz zahlreicher Therapieoptionen zeigen verschiedene Untersuchungen, dass unter Verwendung der konventionellen Therapien die meisten Patienten mit einer TRD weder auf eine Behandlung ansprechen (46) noch eine Remission erreichen (35, 53), sich weiterhin krank fühlen, eine schlechte Lebensqualität und eine eingeschränkte allgemeine Funktionsfähigkeit haben (46). Außerdem kommt es bei Patienten mit einer TRD, die eine Remission erreichen, während des Therapieverlaufs häufig zu einem Rückfall (35). Dies bestätigt auch eine europäische Kohortenstudie mit TRD-Patienten. In dieser Studie gelang es den meisten Patienten nicht, ein klinisches Ansprechen zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Weniger als 20 % der Patienten waren nach 12 Monaten in Remission (46).

Gemäß NVL stehen für die medikamentöse Behandlung depressiver Episoden in Deutschland derzeit etwa 30 unterschiedliche AD verschiedener Substanzklassen zur Verfügung (5). Die pharmakologische Behandlung depressiver Episoden folgt seit den 1950er Jahren der Monoaminhypothese, die davon ausgeht, dass ein relativer Mangel an Monoaminen (vor allem Noradrenalin und Serotonin) im synaptischen Spalt den Haupteinflussfaktor für die Entwicklung depressiver Episoden darstellt (54). Demnach ist allen bisherigen Vertretern der verschiedenen Substanzklassen gemeinsam, dass ihre Wirkung primär direkt oder indirekt der Konzentrationserhöhung von Serotonin- und/oder Noradrenalin sowie Dopamin am synaptischen Spalt dient. Aufgrund der heute beobachteten Wirklatenz von bis zu sechs Wochen und dem hohen Anteil an Patienten, die nicht auf die konventionellen AD ansprechen, kann angenommen werden, dass dieses Therapiekonzept zur Behandlung der Depression unzureichend ist (24).

Bei einem wiederholten Nichtansprechen, d. h. bei Nichtansprechen auf eine initiale Monotherapie sowie mindestens eine weitere Behandlungsstrategie, kommen laut Therapiealgorithmus der NVL verschiedene Behandlungsoptionen in Betracht, die einzeln oder in Kombination eingesetzt werden können:

- Augmentation der antidepressiven Monotherapie mit Antipsychotika (hier ist insbesondere Quetiapin zu nennen) oder Lithium,
- die Hinzunahme eines zweiten Antidepressivums,
- der Wechsel auf ein Antidepressivum mit einem anderen Wirkmechanismus, (jedoch maximal einmal, danach soll eine der anderen Strategien verwendet werden)
- die Kombination mit Psychotherapie,
- die Kombination mit Esketamin,
- Elektrokonvulsionstherapie (EKT) oder repetitive transkranielle Magnetsimulation (rTMS)
- oder das Unterbrechen oder Beenden der medikamentösen Behandlung (5).

Die in der NVL genannten Augmentationsstrategien (Lithium und Antipsychotika) werden als Strategien der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie mit AD und ebenfalls als Option in späteren Therapielinien aufgeführt (5). Dennoch sind die Augmentationsstrategien auch mit gewissen Limitationen verbunden. Die Anwendung einer Lithiumaugmentation erfordert zahlreiche Voruntersuchungen und regelmäßige Lithium-Serumbestimmungen (zu Beginn wöchentlich, bei fortgesetzter Behandlung alle 2 Monate) zur Vermeidung metabolischer, neurologischer und organotoxischer Nebenwirkungen (55, 56). Die Evidenzqualität für die Augmentation mit Lithium ist aus Sicht der Leitliniengruppe niedrig. Für die Augmentation mit einem Antipsychotikum kommen Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin XR in Frage, wobei nur Quetiapin XR in Deutschland eine zugelassene Indikation als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem AD angesprochen haben, besitzt. Auch für die Augmentation mit einem Antipsychotikum gilt, dass das Nebenwirkungsrisiko gegenüber einer AD-Monotherapie bedeutend erhöht ist (5). Ähnlich wie Lithium zeigt Quetiapin in der Langzeitanwendung deutliche Nebenwirkungen auf (57).

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass bestimmte AD-Kombinationen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie die zusätzliche Gabe von Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon zu SSRI bzw. SNRI oder Trizyklische Antidepressiva (TZA) zu therapeutischen Erfolgen führen können, wobei dafür ab der dritten Therapielinie keine direkte Evidenz vorliegt (5). Bei der Anwendung von AD-Kombinationen ist zudem das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen zu bedenken.

Der Wechsel auf ein AD mit einem anderen Wirkmechanismus kann laut NVL sinnvoll sein, da andere Wirkmechanismen und Metabolisierungswege genutzt werden. Die klinische Evidenz spricht jedoch gegen die Wirksamkeit der Switch-Strategie. Daher wird diese Strategie von der NVL als nachgeordnet positioniert. Zusätzlich wird der Wechsel nur auf einen einmaligen Wechsel begrenzt, da das sukzessive Ausprobieren mehrerer AD nicht als vertretbar angesehen wird (5).

Ebenso wird das Unterbrechen oder Beenden der medikamentösen Therapie nur als abgeschwächte Empfehlung dargestellt, da keine Evidenz für die Wirksamkeit eines Beendens oder Unterbrechens einer medikamentösen Behandlung bei mehrfachem Nichtansprechen besteht (5).

Weitere antidepressive Therapien sind psychotherapeutische Verfahren und nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren (EKT und rTMS). Für psychotherapeutische Verfahren ist die Evidenzqualität bei Nichtansprechen aufgrund methodischer Limitationen und den Ergebnissen verschiedener Metanalysen zur Effektivität als moderat einzustufen (5). Die rTMS kann zur Behandlung einer TRD angeboten werden, es liegt allerdings keine ausreichend übertragbare Evidenz auf das Anwendungsgebiet vor und die Evidenzqualität ist je nach Verfahren sehr niedrig bis maximal moderat. Zusätzlich weisen Daten darauf hin, dass die Wirksamkeit von rTMS mit der Anzahl der Therapielinien sinkt. Darüber hinaus ist bei der rTMS die Akzeptanz sowie die Verfügbarkeit eine entscheidende Limitation (5).

Die EKT hingegen ist aufgrund großer Effekte als wirksame Behandlung bei Patienten mit einer TRD anerkannt (5). Dennoch ist insbesondere die regionale Verfügbarkeit und die Akzeptanz limitiert (5). Aus Sicht von vielen Patienten und ihren Angehörigen werden Vorbehalte gegen das Verfahren beschrieben. Dazu gehören z. B. die Sorge um das Auftreten negativer kognitiver Veränderungen (58). Darüber hinaus erfolgt eine Behandlung mit EKT über einen Zeitraum von mehreren Wochen, wobei während jeder Sitzung eine Vollnarkose, Muskelrelaxation sowie Sauerstoffbeatmung durchgeführt werden muss.

Die dargestellte Versorgungssituation von Patienten mit einer TRD macht deutlich, dass die derzeit verwendeten Behandlungsstrategien unzureichend sind, um bei vielen TRD-Patienten einen langfristigen Behandlungserfolg zu erzielen. Dementsprechend besteht ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Behandlungsstrategien und Arzneimitteln mit alternativen Wirkmechanismen, die einen schnelleren Wirkeintritt, höhere und vor allem anhaltende Ansprech- und Remissionsraten sowie ein verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber den heute verfügbaren AD versprechen (59, 60).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch intranasales Esketamin

Für die Behandlung mit intranasalem Esketamin können mit dem vorliegenden Nutzendossier basierend auf der Studie ESCAPE-TRD Langzeitdaten zur Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Esketamin gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin XR gezeigt werden. Esketamin, das in Kombination mit einem SSRI oder SNRI verabreicht wird, adressiert den oben geschilderten therapeutischen Bedarf wie folgt:

Patienten mit einer TRD wird es durch die Therapie mit intranasalem Esketamin ermöglicht, eine schnelle und langanhaltende Remission der depressiven Symptomatik zu erreichen, welche bislang in den meisten Fällen nur verzögert oder gar nicht erreicht werden konnte. Dies wird in der Studie ESCAPE-TRD anhand verschiedener Skalen zur Messung der depressiven Symptomatik demonstriert (9). So erreichen im ESK-Arm der Studie ESCAPE-TRD schon 38,7 % der Studienteilnehmer zu Woche 8 und über den Verlauf bis Woche 32 57 % der Studienteilnehmer eine Remission. Im Median erreichen die Studienteilnehmer im ESK-Arm

eine erstmalige Remission nach 1,9 Monaten und eine dauerhafte Remission nach 6,5 Monaten (61). Für die Patienten bedeutet das eine klinisch relevante Verkürzung und Reduktion von Leid. Das drückt sich auch in einer signifikanten Verbesserung der allgemeinen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität aus, d. h. Patienten erleben eine spürbare Veränderung des alltäglichen Lebens. Betroffene fühlen sich wieder vital, haben Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, ein normales Hungergefühl und eine normale Konzentrationsfähigkeit und können folglich wieder vermehrt selbstständig ihren Alltag gestalten und Stress sowie Verpflichtungen bewältigen. Somit kann die ursprüngliche Funktionsfähigkeit, d. h. die berufliche und psychosoziale Leistungsfähigkeit und Teilhabe wiederhergestellt werden. Zu Woche 8 sind bereits 13,1 % der Studienteilnehmer im ESK-Arm in einer solchen funktionalen Remission. Der Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission zu Woche 32 liegt bei 32,4 % (62). Der therapierelevante Nutzen zeigt sich darüber hinaus durch die Langzeitwirksamkeit, da unter Behandlung mit Esketamin Patienten langfristig rückfallfrei bleiben. In der Studie ESCAPE-TRD sind 80 % der Studienteilnehmer im Esketamin-Arm rückfallfrei über einen Zeitraum von 24 Wochen (61). Der entsprechende Endpunkt war wie folgt operationalisiert: Bei den Studienteilnehmern musste (I.) eine Remission zu Woche 8 vorliegen und (II.) durfte kein Rückfall der Erkrankung in den folgenden 24 Wochen, d. h. bis zum Ende der prospektiven Beobachtungsphase zu Woche 32 auftreten (9). Zudem bestätigt die Studie ESCAPE-TRD das günstige Sicherheitsprofil von Esketamin. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet (63). Nebenwirkungen treten überwiegend unmittelbar nach der Applikation von Esketamin auf und sind von kurzer Dauer (64). Die Langzeitdaten mit der Studie ESCAPE-TRD belegen somit nachhaltig die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin in der TRD, welche erstmals in der Rückfallpräventionsstudie TRD3003 und der einarmigen Langzeitstudie TRD3004 generiert wurde (65). Die Studie TRD3003 zeigte, dass nur ca. ein Viertel der Patienten, die unter Esketamin eine Remission erreicht haben, einen Rückfall erleiden (66). In der Studie TRD3004 konnten Studienteilnehmer Esketamin über einen 2-Jahres Zeitraum erhalten. Zum Ende der Studie (Woche 52) waren 68,3 % der Studienteilnehmer in Remission MADRS Gesamtscore ≤ 12) (MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (67). Beide Studien wurden im vergangenen (68) und in dem vorliegenden Dossier ausgeschlossen, da die Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen und in der TRD3003 sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe mit Esketamin vorbehandelt ist.

Der gezeigte Effekt von intranasalem Esketamin lässt sich auf den gänzlich neuen Wirkmechanismus zurückführen. Intranasales Esketamin ist der erste Vertreter der neuen Generation der sog. ‚Rapid-Acting Antidepressants‘ (RAAD), der schnellwirkenden AD. Durch eine Modulation der glutamatergen Signalübertragung wirkt Esketamin regulierend auf die neurotransmittervermittelte Signaltransduktion. Es kommt im Gehirn zur verstärkten Freisetzung der neurotrophischen Substanz Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), die eine wichtige Rolle bei der Synaptogenese und der Neuroplastizität spielt. Esketamin stellt somit einen gänzlich neuen Therapieansatz für Patienten dar, die aufgrund ihrer TRD einen hohen therapeutischen Bedarf haben und bislang in den meisten Fällen keine Remission erreichen konnten. Mit intranasalem Esketamin kann dieser therapeutische Bedarf gedeckt werden.

Patienten haben eine nachgewiesene Chance, eine schnelle und langanhaltende Remission zu erreichen und zu ihrer ursprünglichen psychosozialen Funktionsfähigkeit zurückzukehren.

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.

Esketamin ist zugelassen für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit AD nicht angesprochen haben (36).

Im Folgenden wird die Prävalenz der nach ICD-10 kodierten Depressionsdiagnosen im Allgemeinen, der mittelgradigen und schweren depressiven Episoden nach ICD-10 sowie der therapieresistenten Depression (TRD) hergeleitet. Gemäß Zulassung haben Patienten, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit AD aus mindestens zwei verschiedenen Substanzklassen nicht angesprochen haben, eine TRD (36).

Mit der Untersuchung von Steffen et al. (2019) liegt erstmals eine umfangreiche Analyse der nach ICD-10 kodierten Depressionsdiagnosen aller gesetzlich Versicherten (über 14 Jahre) in Deutschland vor, die sowohl nach Schweregrad als auch zeitlich differenziert werden (69). In diese Untersuchung gehen Daten von, jahresabhängig, 60,5 bis 62,5 Mio. gesetzlich Versicherte über 14 Jahre ein, die im Untersuchungszeitraum von 2009 bis 2017 mindestens einen Arztkontakt „im Rahmen des vertragsärztlichen Leistungsgeschehen hatten“. Steffen et al. (2019) berichten die Anzahl der Depressionsdiagnosen für die Jahre 2014 bis 2017 (69). Allerdings lässt diese Studie keine Rückschlüsse auf die Anzahl oder den Anteil von Patienten mit einer TRD zu.

Zur Abbildung einer TRD stehen in Deutschland keine spezifischen ICD-10 Codierungen zur Verfügung. Der Anteil an Patienten mit einer TRD in Deutschland wurde in der Vergangenheit anhand von Schätzwerten quantifiziert (70), für die Analysen herangezogen wurden, die teilweise nicht die leitlinien- und G-BA-konforme Definition der TRD verwenden (5, 35, 71, 72). Bisher publizierte Studien, die eine TRD durch das Versagen auf mindestens zwei antidepressive Therapien definieren und die Prävalenz dieser untersuchen, beziehen sich nicht auf die Prävalenz der TRD in Deutschland (52, 73-90).

Um die aktuelle Prävalenz der TRD in Deutschland beziffern zu können, wird daher eine retrospektive Datenbankstudie zur Bestimmung der auf das Jahr 2020 bezogenen Prävalenz von Patienten mit einer Depressionsdiagnose allgemein und mit einer therapieresistenten Depression innerhalb einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10) in Deutschland in der GKV durchgeführt (91). Diese Analyse wird im Anschluss mit der empirisch verfügbaren Evidenz abgeglichen, um die Qualität der Datengrundlage abzusichern (91).

Da die Untersuchungen Gesundheitsforen Leipzig [GFL] et al. (2023) und Steffen et al. (2019) ausschließlich Patienten in der GKV berücksichtigen, beziehen sich alle im Folgenden gemachten Angaben ausschließlich auf Patienten in der GKV (69, 91). Damit wird in Tabelle 3-9, die „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ auf Basis der „Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“ hochgerechnet.

Retrospektive Datenbankstudie Gesundheitsforen Leipzig (GFL) et al. (2023)

Es handelt sich bei GFL et al. (2023) um eine retrospektive Datenbankstudie unter Nutzung anonymisierter Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen, die im Sinne einer epidemiologischen Analyse im Rahmen von Versorgungsforschung konzipiert wurde. Die Analyse wurde als Querschnittstudie angesetzt, um die Population der TRD-Patienten herzuleiten sowie Erkenntnisse über Patientenzahlen, -charakteristika und deren Therapielinien zu untersuchen. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckt sich von 2013 bis 2020. Alle Analysen wurden berichtsjahresweise durchgeführt (91).

Als Datenquelle wurden Abrechnungsdaten von Gesetzlichen Krankenversicherungen verwendet, die im Rahmen der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) zur Verfügung stehen. Die DADB enthält pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von 16 Krankenkassen mit insgesamt ca. 3,5 Mio. GKV-Versicherten für den Zeitraum 2013 bis 2021 (91).

In der Analysedatenbank stehen u. a. Stammdaten (Alter, Geschlecht, Versichertentage, DMP-Tage, Personengruppe etc.), zeitbezogene Diagnosen (ambulante und stationäre ICDs), Verschreibungen (PZNs) sowie Kosteninformationen der Hauptleistungsbereiche zur Verfügung. Mit dem Health-Risk-Data-Set (HRDS) wurde zudem ein Datenmodell entwickelt, welches eine deutliche Erweiterung der Morbi-RSA-Satzarten nach §268 Abs. 3 SGB V darstellt. Im Rahmen dessen sind Daten zu Prozeduren/OPS-Codes, DRGs, sonstigen Leistungen, EBM- sowie Arbeitsunfähigkeitsinformationen vorhanden (91).

Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten wird zudem jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichsverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft (92). Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von ICD-10-Kapiteln) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Es zeigte sich, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zur GKV-Population bestehen, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglichte eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamtdeutsche GKV-Population (91).

Überprüfung der Validität der Datenbankstudie GFL et al. (2023)

In der GFL-Studie wird zunächst die Prävalenz von Patienten mit einer depressiven Episode nach ICD-10 in der GKV ermittelt und für die Versicherten über 14 Jahre dargestellt (91), um einen Vergleich der Ergebnisse mit der umfänglichen Analyse von Steffen et al. (2019) (69) zu ermöglichen und somit die Validität der Studie zu überprüfen.

Prävalenz – depressive Episoden nach ICD-10 in der GKV (Population über 14 Jahre)

Die Prävalenz der depressiven Episoden nach ICD-10 in der GKV wird in der GFL-Studie durch die Zahl der Versicherten mit mindestens einer stationären oder ambulant gesicherten F32 oder F33 Diagnose ermittelt. Eine F32.x Diagnose kodiert, dass es sich bei der aktuellen depressiven Episode um das erstmalige Auftreten einer depressiven Episode handelt, bei einer F33.x Diagnose leiden die Patienten unter einer erneut auftretenden, rezidivierenden depressiven Episode. Mittelgradige depressive Episoden werden anhand der ICD-10 Depressionskodierungen F32.1, F33.1 und schwere depressive Episoden anhand der ICD-10 Depressionskodierungen F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 identifiziert. Eine detaillierte Beschreibung der für depressive Episoden relevanten ICD-10 Codierungen findet sich in Kapitel 3.2.1 in Tabelle 3-1. Um einen Vergleich der Ergebnisse mit der umfänglichen Analyse von Steffen et al. (2019) zu ermöglichen und somit die Validität der GFL-Studie zu überprüfen, wird die Population zunächst auf Versicherte mit einem Alter von über 14 Jahren eingeschränkt (69, 91).

Tabelle 3-2: Prozentualer und numerischer Anteil depressiver Episoden nach ICD-10 in der GKV-Population über 14 Jahre für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)

Depressive Episoden nach ICD-10 in der GKV-Population über 14 Jahre								
	Alle ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittelgradige ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittelgradige ^a und schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes	
	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b
2013	12,69	7.902.147	3,28	2.039.587	1,87	1.165.006	5,15	3.204.593
2014	13,35	8.160.213	3,66	2.238.890	1,99	1.217.225	5,65	3.456.115
2015	13,69	8.412.641	3,95	2.430.215	2,10	1.287.889	6,05	3.718.104
2016	14,05	8.707.293	4,46	2.766.072	2,18	1.348.554	6,64	4.114.626
2017	14,27	8.925.032	4,76	2.975.438	2,21	1.385.367	6,97	4.360.805
2018	14,46	9.105.063	4,94	3.108.958	2,26	1.424.077	7,20	4.533.035
2019	14,71	9.271.896	5,13	3.236.700	2,30	1.448.793	7,43	4.685.493
2020	15,19	9.282.208	5,40	3.298.859	2,38	1.456.581	7,78	4.755.440

a: Alle ICD-10 Dep. Codes umfassen jegliche F32 oder F33 Diagnosen, mittelgradige ICD-10 Dep. Codes umfassen mittelgradige Depressionskodierungen (ICD-10: F32.1, F33.1), schwergradige ICD-10 Dep. Codes umfassen schwergradige oder mittel und schwergradige Depressionskodierungen mit und ohne Psychosen (mindestens ein Code aus ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3)

b: Die Hochrechnung aus der DADB-Population auf die GKV-Population erfolgt alters- und geschlechtsstandardisiert

Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation; Dep. Codes: Depressionskodierungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; N: Anzahl

Quelle: (91)

Tabelle 3-2 zeigt sowohl den prozentualen als auch den numerischen Anteil depressiver Episoden bei Patienten über 14 Jahren nach ICD-10 an der GKV-Population in den Jahren 2013 bis 2020. Im Jahr 2020 liegt eine Prävalenz von 15,19 % für alle depressiven Episoden und 7,78 % für mittelgradige und schwere depressive Episoden vor, wovon 5,40 % auf mittlere und 2,38 % auf schwere ICD-10 Depressionskodierungen entfallen (91).

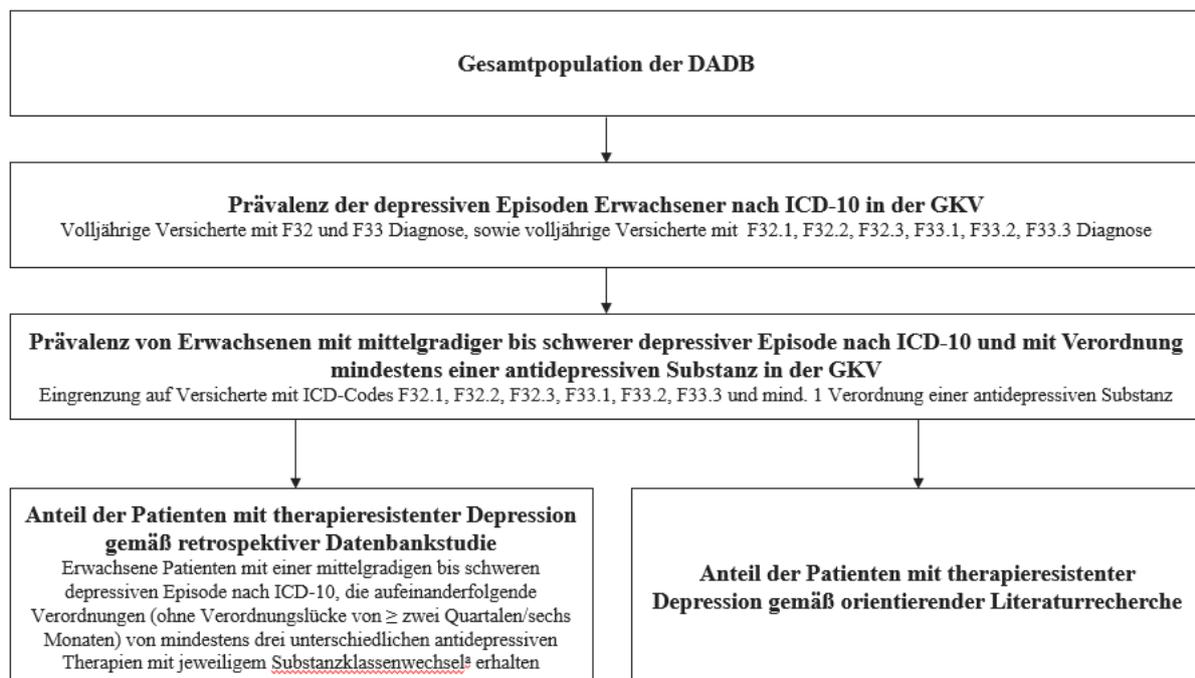
Diese Ergebnisse der Datenbankstudie werden der Publikation von Steffen et al. 2019 gegenübergestellt. Für 2017, als das aktuelle Berichtsjahr in Steffen et al. (2019), wird eine Prävalenz von 14,02 % angegeben, wobei 6,72 % auf mittlere und schwere ICD-10 Depressionskodierungen entfallen. Demgegenüber wird in der hier vorgestellten Untersuchung GFL et al (2023) für 2017 eine Prävalenz von 14,27 %, wobei 6,97 % auf mittlere und schwere ICD-10 Depressionskodierungen entfallen, angegeben. Die Abweichung der berichteten Prävalenzraten zwischen den Untersuchungen Steffen et al. (2019) und GFL et al. (2023) für die Jahre 2014 bis 2017 liegt zwischen 0,01–0,37 %. Insgesamt sind die Ergebnisse der Untersuchungen sowohl in der Bezifferung der Prävalenz aller ICD-10 Codes und im Verhältnis der eingeteilten Schweregrade zueinander als vergleichbar einzuschätzen. Diese Gegenüberstellung deutet an, dass auf Grundlage beider Datensätze die Prävalenz von Menschen mit einer Depression valide abzuleiten ist (69, 91).

Vorgehen zur Herleitung der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet

Das Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet ist in Abbildung 3-4 veranschaulicht. In der GFL-Studie wird zunächst die Prävalenz von erwachsenen Patienten sowohl mit einer depressiven Episode allgemein als auch mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10 in der GKV ermittelt und dargestellt (91).

Als zweiter Schritt wird die Prävalenz der Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode und mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV identifiziert.

Auf Basis dieser Population erfolgt abschließend die Ermittlung des Anteils von Patienten mit einer therapieresistenten Depression, zum einen innerhalb der retrospektiven Datenbankstudie und zum anderen mittels einer orientierenden Literaturrecherche.



a: Substanzklassenwechsel definiert als entweder ein Wechsel der Substanzklasse des AD selbst, aber auch beispielsweise die Kombination oder Augmentation zu einer bestehenden antidepressiven Therapie mit einem weiteren AD oder Quetiapin oder Lithium, oder der Einsatz einer EKT wird zur Vereinfachung als Substanzklassenwechsel definiert

Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Quelle: Eigene Darstellung nach GFL et al. (2023) (91)

Abbildung 3-4: Schritte zur Bestimmung der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet auf Basis von GFL et al. (2023) und einer orientierenden Literaturrecherche

Prävalenz –depressive Episoden Erwachsener nach ICD-10 in der GKV

Die Prävalenz der Patienten mit depressiven Episoden nach ICD-10 in der GKV wird in der GFL-Studie durch die Zahl der volljährigen Versicherten mit mindestens einer stationären oder ambulant gesicherten F32 oder F33 Diagnose ermittelt. Mittelgradige depressive Episoden werden anhand der ICD-10 Depressionskodierungen F32.1, F33.1 und schwere depressive Episoden anhand der ICD-10 Depressionskodierungen F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 identifiziert.

Tabelle 3-3: Prozentualer und numerischer Anteil von Erwachsenen mit depressiver Episode nach ICD-10 in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)

Depressive Episoden Erwachsener nach ICD-10 in der GKV-Population								
	Alle ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittelgradige ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittelgradige ^a und schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes	
	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b
2013	13,06	7.847.289	3,36	2.020.291	1,93	1.159.502	5,29	3.179.793
2014	13,73	8.095.558	3,76	2.214.095	2,05	1.209.720	5,81	3.423.815
2015	14,07	8.344.059	4,05	2.403.352	2,16	1.280.121	6,21	3.683.473
2016	14,43	8.636.036	4,58	2.737.393	2,24	1.339.932	6,82	4.077.325
2017	14,63	8.844.132	4,87	2.941.300	2,28	1.376.391	7,15	4.317.691
2018	14,82	9.023.846	5,05	3.073.448	2,32	1.414.563	7,37	4.488.011
2019	15,07	9.192.346	5,25	3.201.132	2,36	1.438.923	7,61	4.640.055
2020	15,05	9.198.475	5,33	3.260.185	2,37	1.447.105	7,70	4.707.290

a: Alle ICD-10 Dep. Codes umfassen jegliche F32 oder F33 Diagnosen, mittelgradige ICD-10 Dep. Codes umfassen mittelgradige Depressionskodierungen (ICD-10: F32.1, F33.1), schwergradige ICD-10 Dep. Codes umfassen schwergradige oder mittel und schwergradige Depressionskodierungen mit und ohne Psychosen (mindestens ein Code aus ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3)

b: Die Hochrechnung aus der DADB-Population auf die GKV-Population erfolgt alters- und geschlechtsstandardisiert

Abkürzungen: DADB: Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Dep. Codes: Depressionskodierungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, N: Anzahl

Quelle: (91)

Tabelle 3-3 zeigt den prozentualen und den numerischen Anteil volljähriger Patienten sowohl mit einer depressiven Episode allgemein als auch mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10 an der GKV-Population in den Jahren 2013 bis 2020. Im Jahr 2020 liegt eine Prävalenz von 15,05 % für alle F32 und F33 Diagnosen vor, wovon 7,70 % auf mittelgradige und schwere Episoden zusammen, davon 5,33 % mittelgradige und 2,37 % schwere ICD-10 Depressionskodierungen, entfallen. Die berichteten prozentualen Prävalenzraten für die Jahre 2013 bis 2020 sind unter den volljährigen Versicherten leicht höher als unter den Versicherten über 14 Jahren (siehe Tabelle 3-2) (91).

Prävalenz – Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV

Die Untersuchung in der GFL-Studie stellt im nächsten Schritt den Anteil Erwachsener mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode dar, die innerhalb eines Jahres nach ICD-10 diagnostiziert werden und denen mindestens einmalig eine beliebige antidepressive Substanz verordnet wird. Dies wird für den Analysezeitraum zwischen 2013 und 2020 ermittelt (91).

Tabelle 3-4: Prozentualer und numerischer Anteil Erwachsener mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)

Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV-Population						
	Mittelgradige ^a ICD-10 Dep. Codes		Schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes		Mittelgradige ^a und schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes	
	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b	% ^b	N ^b
2013	1,82	1.091.092	1,31	789.439	3,13	1.880.531
2014	1,99	1.172.129	1,38	815.698	3,37	1.987.827
2015	2,11	1.250.554	1,42	843.101	3,53	2.093.655
2016	2,32	1.386.144	1,47	880.430	3,79	2.266.574
2017	2,40	1.453.605	1,48	895.601	3,88	2.349.206
2018	2,45	1.489.609	1,50	911.298	3,95	2.400.907
2019	2,53	1.541.622	1,52	927.902	4,05	2.469.524
2020	2,56	1.564.236	1,53	935.491	4,09	2.499.727

a: mittelgradige ICD-10 Dep. Codes umfassen mittelgradige Depressionskodierungen (ICD-10: F32.1, F33.1), schwergradige ICD-10 Dep. Codes umfassen schwergradige oder mittel und schwergradige Depressionskodierungen mit und ohne Psychosen (mindestens ein Code aus ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3)

b: Die Hochrechnung aus der DADB-Population auf die GKV-Population erfolgt alters- und geschlechtsstandardisiert

Abkürzungen: DADB: Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation; Dep. Codes: Depressionskodierungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; N: Anzahl

Quelle: (91)

Tabelle 3-4 zeigt gegenüber der Tabelle 3-3, dass in den Jahren 2013 bis 2020 konstant etwa 42 % der Patienten mit einer F32/33 Diagnosestellung mindestens eine Verordnung eines beliebigen AD erhalten. Schwer erkrankte Patienten (mindestens ein Code aus ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3) werden mit einem Anteil von ca. 65 % deutlich häufiger medikamentös behandelt als mittelgradig erkrankte Patienten (91). Der Anteil an Verordnungen antidepressiver Substanzen bei mittelgradigen bis schweren Episoden insgesamt lag über die Jahre 2013 bis 2020 zwischen 53 und 59 %.

Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz von Patienten mit einer TRD

Definiert wird die Zielpopulation der Patienten mit einer TRD in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet als erwachsene Patienten mit einer Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit AD nicht angesprochen haben (36).

Ein relevanter Anteil der Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode spricht nicht oder nur unzureichend auf eine Behandlung an, obwohl diese unter angemessener Dosierung über eine ausreichend lange Dauer erfolgt und eine gute Mitarbeit und Therapietreue besteht (35).

Gemäß NVL sollen Patienten mit einer akuten depressiven Episode zunächst medikamentös mit einer Monotherapie mit einem AD behandelt werden (5). Bei einem Nichtansprechen auf die Monotherapie wird die Augmentation mit Lithium oder Quetiapin, eine Kombination mit einem weiteren AD oder der Beginn einer neuen Monotherapie, verbunden mit einem Substanzklassenwechsel, aufgeführt (5). Beim Nicht-Ansprechen auf die zweite Therapielinie wird ebenfalls eine Augmentation, Kombination oder – sofern nicht schon in der vorangegangenen Linie erfolgt – der Wechsel der antidepressivem Monotherapie mit Substanzklassenwechsel empfohlen, wobei zusätzlich der Einsatz einer EKT oder von Esketamin als Therapieoptionen genannt wird (5).

Zur Abbildung der TRD stehen in Deutschland keine spezifischen ICD-10 Codierungen zur Verfügung. Die Codierung einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode umfasst die ICD-10 Codierungen F32.1, F32.2., F32.3, F33.1, F33.2 und F33.3. Dem für die Identifikation der Patienten im Anwendungsgebiet relevanten Therapieverlauf kann sich über die Art und Anzahl der Verordnungen aus Daten der Routineversorgung genähert werden.

Vorgehen zur Bestimmung der Prävalenz von Patienten mit einer TRD gemäß der retrospektiven Datenbankstudie GFL et al. (2023)

In der GFL-Studie werden mehrere Ansätze zur Identifikation von Patienten mit einer TRD in den Daten der Routineversorgung vorgestellt. Ansätze, in welchen die Therapielinien der Patienten ab der Erstverordnung eines AD mit gleichzeitigem Vorliegen einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode im selben Quartal mittels longitudinaler Analysen untersucht werden, führen unabhängig von einer leitliniennahen (Anteil der Patienten, die innerhalb einer Episode gemäß Leitlinienalgorithmus die dritte Therapielinie erreichen) oder generellen Auswahl (Anteil der Patienten, die innerhalb einer Episode die dritte Therapielinie erreichen) zu sehr niedrigen Ergebnissen, die nicht realistisch erscheinen, wenn sie mit publizierten Daten verglichen werden (91). Die Operationalisierung des exakten Leitlinienalgorithmus ist im Kontext von Routinedaten nicht sinnvoll anwendbar. Generell ist es nur eingeschränkt möglich, in den Routinedaten sicher die Erstverordnung – als Startpunkt der Analyse – zu identifizieren. Zusammen mit den zusätzlichen strengen Bedingungen für die anschließenden Therapielinien, die für die longitudinalen Analysen zugrunde gelegt werden, wird die Prävalenz vermutlich stark unterschätzt. Ein Ansatz ausgehend vom Prävalenzjahr der Letztverordnung kann eine

plausible Anzahl der tatsächlich prävalenten Fälle mit einer TRD identifizieren und wird im Folgenden präsentiert (91).

Als Ausgangspunkt für diese retrospektive Analyse der Routinedaten wird in der GFL-Studie die Letztverordnung einer Episode identifiziert. Dafür muss zunächst eine depressive Episode im Sinne des Anwendungsgebiets von Esketamin definiert werden, welches das Nichtansprechen auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit AD während der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode voraussetzt. Das heißt, die alleinige Codierung einer depressiven Episode anhand der ICD-10 Depressionscodes in der Datenbankanalyse bietet kein hinreichendes Kriterium, um sich der Zielpopulation zu nähern. In der retrospektiven Datenbankanalyse wird eine

- **Episode** definiert als ein Zeitabschnitt mit aufeinanderfolgenden Verordnungen (ohne Verordnungslücke von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten) einer oder verschiedener antidepressiver Therapien.

Dieses Vorgehen ist plausibel, da eine mittelgradige bis schwere depressive Episode gemäß Leitlinie kontinuierlich behandelt werden sollte und Patienten, die wegen einer Nichtwirksamkeit einen Behandlungswechsel benötigen, unmittelbar auf die nächste Therapie umgestellt werden sollen (5). Daher lässt eine längere Verordnungspause (von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten) darauf schließen, dass die Episode beendet ist und der Patient sich z. B. in einer dauerhaften Remission und somit nicht mehr in der aktuellen Episode befindet oder generell nicht mehr behandelt wird.

Darum wird zur Annäherung an die Population der therapieresistenten Patienten in der retrospektiven Betrachtung

- die Population der Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10) und mit **mindestens einer Verordnung** einer antidepressiven Substanz (s. Tabelle 3-4 und Spalte 1 in Tabelle 3-6)

eingeschränkt auf die

- erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10), die **mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen** (ohne Verordnungslücke von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten) einer oder verschiedener antidepressiver Therapien erhalten (s. Spalte 2 in Tabelle 3-6).

Auf Basis dieser Patientenpopulation werden im folgenden Analyseschritt ausgehend von der Letztverordnung der Episode die Verordnungen jedes eingeschlossenen Patienten rückwärts analysiert. Es wird geprüft, inwiefern vor dieser letztverordneten antidepressiven Therapie innerhalb der Episode mindestens zwei beliebige antidepressive Vortherapien mit jeweiligem Substanzklassenwechsel vorliegen (siehe Abbildung 3-5). Um zusammenhängende Therapielinien und leitliniengerechte Wechsel innerhalb der Episode zu identifizieren, wird die Dauer des erlaubten Ordnungsabstands auf maximal 100 Tage eingeschränkt. Dies basiert

auf der Reichweite der größten in Deutschland verfügbaren Packungsgröße (93). Innerhalb einer Therapielinie müssen Patienten nach weniger als 100 Tagen eine neue Verordnung erhalten, damit sie ihre Therapie in geeigneter Dosierung fortführen können. Ein Therapiewechsel bei Nichtansprechen soll gemäß Leitlinie unmittelbar eingeleitet werden, weshalb auch hier von einer neuen Verordnung innerhalb von 100 Tagen auszugehen ist. Ein Substanzklassenwechsel wird in der Analyse definiert als entweder ein Wechsel der Substanzklasse des AD selbst, aber auch beispielsweise die Kombination oder Augmentation zu einer bestehenden antidepressiven Therapie mit einem weiteren AD oder Quetiapin oder Lithium, oder der Einsatz einer EKT. Die resultierende Patientenpopulation ist definiert als Patienten mit einer therapieresistenten Depression.



a: Substanzklassenwechsel definiert als entweder ein Wechsel der Substanzklasse des AD selbst, aber auch beispielsweise die Kombination oder Augmentation zu einer bestehenden antidepressiven Therapie mit einem weiteren AD oder Quetiapin oder Lithium, oder der Einsatz einer EKT

b: Episode definiert als Zeitabschnitt mit aufeinanderfolgenden Verordnungen (ohne Verordnungslücke von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten) einer oder verschiedener antidepressiver Therapien

c: Verordnungsabstand von antidepressiven Therapien von mehr als 100 Tagen

Quelle: Eigene Darstellung nach GFL et al. (2023) (91)

Abbildung 3-5: Ansatz zur Bestimmung der TRD-Episoden in GFL et al. (2023)

Es wird angenommen, dass bei einem Nichtansprechen auf die Behandlung mit AD im klinischen Alltag gemäß der Empfehlung der Leitlinie ein Therapiewechsel durchgeführt wird (5). Die Einhaltung des genauen Therapiealgorithmus der Leitlinie (Start mit Monotherapie, folgend Kombinationstherapien, Augmentation oder Wechsel auf eine andere Monotherapie), kann dabei aufgrund analytischer Limitationen nicht sinnvoll geprüft werden. Die Anwendung dieser zusätzlichen Kriterien würde, wie bereits oben beschrieben, zu einer extremen Unterschätzung der TRD-Population führen. Durch den gewählten Ansatz können auch Patienten in die Prävalenzschätzung einbezogen werden, deren Therapiestart vor der Erfassung in den Routinedaten liegt oder deren Behandlungsverlauf aus patientenindividuellen Gründen nicht genau dem Therapiealgorithmus der Leitlinie entspricht, die aber trotzdem den Kriterien des Anwendungsgebiets entsprechen. Da der Krankheitsverlauf einer depressiven Episode über

mehrere Jahre gehen kann, kann so sichergestellt werden, dass die meisten Patienten erfasst werden können.

Patienten, die diese Kriterien erfüllen, befinden sich also mindestens in der dritten Therapielinie innerhalb der aktuellen depressiven Episode und werden aus diesem Grund als Patienten mit einer TRD definiert (s. Spalte 3 in Tabelle 3-6). Die Patienten werden ab dem Jahr des Erreichens der dritten Therapielinie für jedes weitere Jahr ohne Versorgungslücke – bei aber durchaus möglichen Therapiewechseln – der prävalenten Population von Erwachsenen mit einer TRD zugerechnet. Demnach handelt es sich in dieser Analyse bei Patienten mit TRD um

- erwachsene Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10), die **aufeinander folgende Verordnungen** (Verordnungsabstand von maximal 100 Tagen) **von mindestens drei unterschiedlichen antidepressiven Therapien mit jeweiligem Substanzklassenwechsel** erhalten.

Der Beobachtungszeitraum umfasst die Jahre 2013 bis 2020. Die Analyse wird nach Schweregrad der depressiven Episode (gemäß ICD-10 Klassifikation) stratifiziert (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-5 stellt zur Veranschaulichung die Operationalisierung der Kriterien des Anwendungsgebiets von Esketamin in der GFL-Studie den Kriterien des Anwendungsgebiets gegenüber.

Tabelle 3-5: Gegenüberstellung des Anwendungsgebiets und der Operationalisierung der TRD in der Untersuchung GFL et al. (2023)

	Definition des Anwendungsgebiets (36)	Definition der TRD-Population in GFL et al. (2023) (91)
Erkrankung	Aktuelle mittelgradige bis schwere depressive Episode	Mittelgradige bis schwere depressive Episoden entsprechend ICD-10 Codierungen F32.1, F32.2., F32.3, F33.1, F33.2 und F33.3, Episode definiert als Zeitabschnitt ohne Versorgungslücke (von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten)
Behandlung	Nichtansprechen auf mindestens zwei unterschiedliche Behandlungen mit AD	Dokumentation von mindestens drei unterschiedlichen antidepressiven Behandlungen mit jeweiligem Substanzklassenwechsel ^a in der Episode, zwischen denen jeweils ein Verordnungsabstand von maximal 100 Tagen liegt
<p>a: Substanzklassenwechsel definiert als entweder ein Wechsel der Substanzklasse des AD selbst, aber auch beispielsweise die Kombination oder Augmentation zu einer bestehenden antidepressiven Therapie mit einem weiteren AD oder Quetiapin oder Lithium, oder der Einsatz einer EKT</p> <p>Abkürzungen: AD: Antidepressivum; EKT: Elektrokonulsive Therapie; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; TRD: Therapieresistenten Depression</p> <p>Quelle: (91)</p>		

Zusammengefasst, operationalisiert die GFL-Studie die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets in den Daten der Routineversorgung anhand von ICD-10 Codes und Verordnungsmustern. Das Vorliegen einer mittelgradigen oder schweren depressiven Episode kann eindeutig anhand von ICD-10 Codes identifiziert werden. Um den Therapieverlauf von Patienten in einzelne depressive Episoden untergliedern zu können, werden diese als Zeitabschnitt ohne Versorgungslücke (von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten) definiert. Innerhalb der auf diesem Weg identifizierten Episoden wird überprüft, ob die Patienten mindestens drei unterschiedliche antidepressive Behandlungen mit jeweiligem Substanzklassenwechsel erhalten. Es wird ein maximaler Versorgungsabstand von 100 Tagen angesetzt, um zusammenhängende Therapielinien und leitliniengerechte Wechsel innerhalb der depressiven Episode identifizieren zu können.

Prävalenz – volljährige Versicherte mit einer therapieresistenten Depression in der GKV

Tabelle 3-6 zeigt die mittels der GFL-Studie ermittelten Prävalenz in der GKV-Population für die Jahre 2013 bis 2020, nochmalig für die Population aus dem vorangegangenen Schritt, die für die Bestimmung des Anteils von Patienten mit einer TRD benötigt wird. Es handelt sich um Erwachsene mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten. Zur besseren Übersichtlichkeit werden die zugehörigen Spalten in Tabelle 3-6 mit einer (1) gekennzeichnet. Die Spalten, die in Tabelle 3-6 mit einer (2) gekennzeichnet sind, zeigen die Prävalenz der Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder verschiedener antidepressiver Substanzen erhalten. Die Prävalenz der Patienten mit einer TRD findet sich in Tabelle 3-6 in den Spalten mit Kennzeichnung (3) (91).

Die sich anschließende Tabelle 3-7 zeigt die numerische Prävalenz der Patienten mit einer TRD in der GKV-Population in den Jahren 2013 bis 2020, inklusive deren Anteil an der gesamten GKV-Population und sowohl an den Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder verschiedener antidepressiver Substanzen erhalten, als auch an den Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten.

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

Tabelle 3-6: Gegenüberstellung der prozentualen und numerischen Anteile Erwachsener mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten (1) mit Erwachsenen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder verschiedener antidepressiver Substanzen erhalten (2) und mit erwachsenen Patienten mit einer TRD (3) in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)

	Mittelgradige ^a und schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes			Mittelgradige ^a ICD-10 Dep. Codes			Schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
	Patienten mit mindestens einer Verordnung ^b	Patienten mit mindestens drei Verordnungen ^c	Patienten mit TRD ^d	Patienten mit mindestens einer Verordnung ^b	Patienten mit mindestens drei Verordnungen ^c	Patienten mit TRD ^d	Patienten mit mindestens einer Verordnung ^b	Patienten mit mindestens drei Verordnungen ^c	Patienten mit TRD ^d
	N ^d (% an Gesamt-GKV)								
2013	1.880.531 (3,13 %)	999.448 (1,66 %)	177.304 (0,30 %)	1.091.092 (1,82 %)	550.975 (0,92 %)	82.761 (0,14 %)	789.439 (1,31 %)	448.473 (0,75 %)	94.543 (0,16 %)
2014	1.987.827 (3,37 %)	1.331.562 (2,26 %)	250.533 (0,43 %)	1.172.129 (1,99 %)	744.058 (1,26 %)	118.668 (0,20 %)	815.698 (1,38 %)	587.504 (1,00 %)	131.865 (0,22 %)
2015	2.093.655 (3,53 %)	1.428.796 (2,41 %)	278.675 (0,47 %)	1.250.554 (2,11 %)	813.701 (1,37 %)	135.999 (0,23 %)	843.101 (1,42 %)	615.095 (1,04 %)	142.676 (0,24 %)
2016	2.266.574 (3,79 %)	1.530.004 (2,56 %)	294.099 (0,49 %)	1.386.144 (2,32 %)	886.801 (1,48 %)	142.374 (0,24 %)	880.430 (1,47 %)	643.203 (1,08 %)	151.725 (0,25 %)
2017	2.349.206 (3,89 %)	1.620.506 (2,68 %)	299.120 (0,49 %)	1.453.605 (2,40 %)	958.663 (1,59 %)	147.017 (0,24 %)	895.601 (1,48 %)	661.843 (1,09 %)	152.103 (0,25 %)
2018	2.400.907 (3,94 %)	1.677.213 (2,75 %)	299.973 (0,49 %)	1.489.609 (2,45 %)	1.001.851 (1,65 %)	146.592 (0,24 %)	911.298 (1,50 %)	675.362 (1,11 %)	153.381 (0,25 %)
2019	2.469.524 (4,05 %)	1.736.974 (2,85 %)	305.641 (0,50 %)	1.541.622 (2,53 %)	1.043.342 (1,71 %)	151.744 (0,25 %)	927.902 (1,52 %)	693.632 (1,14 %)	153.897 (0,25 %)
2020	2.499.727 (4,09 %)	1.800.923 (2,95 %)	313.197 (0,51 %)	1.564.236 (2,56 %)	1.088.359 (1,78 %)	157.330 (0,26 %)	935.491 (1,53 %)	712.564 (1,17 %)	155.867 (0,26 %)

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

Mittelgradige ^a und schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes			Mittelgradige ^a ICD-10 Dep. Codes			Schwergradige ^a ICD-10 Dep. Codes		
(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
Patienten mit mindestens einer Verordnung ^b	Patienten mit mindestens drei Verordnungen ^c	Patienten mit TRD ^d	Patienten mit mindestens einer Verordnung ^b	Patienten mit mindestens drei Verordnungen ^c	Patienten mit TRD ^d	Patienten mit mindestens einer Verordnung ^b	Patienten mit mindestens drei Verordnungen ^c	Patienten mit TRD ^d
<p>a: Mittelgradige ICD-10 Dep. Codes umfassen mittelgradige Depressionskodierungen (ICD-10: F32.1, F33.1), schwergradige ICD-10 Dep. Codes umfassen schwergradige oder mittel und schwergradige Depressionskodierungen mit und ohne Psychosen (mindestens ein Code aus ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3)</p> <p>b: Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz</p> <p>c: Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens drei aufeinanderfolgenden Verordnungen einer oder mehrerer antidepressiver Substanzen (ohne Verordnungslücke von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten)</p> <p>d: Patienten mit TRD sind definiert als Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens drei Verordnungen unterschiedlicher aufeinanderfolgender antidepressiver Behandlungen mit Substanzklassenwechsel (Verordnungsabstand von maximal 100 Tagen)</p> <p>e: Die Hochrechnung aus der DADB-Population auf die GKV-Population erfolgt alters- und geschlechtsstandardisiert</p> <p>Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation; Dep. Codes: Depressionskodierungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; N: Anzahl; TRD: Therapieresistenten Depression</p> <p>Quelle: (91)</p>								

Tabelle 3-7: Prozentuale Anteile der erwachsenen Patienten mit TRD an erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten und an erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nach ICD-10, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder verschiedener antidepressiver Substanzen erhalten in der GKV-Population für 2013 bis 2020 nach GFL et al. (2023)

Mittelgradige^a und Schwergradige^a ICD-10 Dep. Codes				
	Patienten mit TRD^b (N^c)	Anteil an Gesamt-GKV (%)	Anteil an Patienten mit mindestens einer Verordnung^d (%)	Anteil an Patienten mit mindestens drei Verordnungen^e (%)
2013	177.304	0,30	9,43	17,74
2014	250.533	0,43	12,60	18,81
2015	278.675	0,47	13,31	19,50
2016	294.099	0,49	12,98	19,22
2017	299.120	0,49	12,73	18,46
2018	299.973	0,49	12,49	17,89
2019	305.641	0,50	12,38	17,60
2020	313.197	0,51	12,53	17,39
2020	313.197	0,51	12,53	17,39

a: Alle ICD-10 Dep. Codes umfassen jegliche F32 oder F33 Diagnosen, mittlere ICD-10 Dep. Codes umfassen mittelgradige Depressionskodierungen (ICD-10: F32.1, F33.1), schwere ICD-10 Dep. Codes umfassen schwergradige oder mittel und schwergradige Depressionskodierungen mit und ohne Psychosen (mindestens ein Code aus ICD-10: F32.2, F32.3, F33.2, F33.3)

b: Patienten mit TRD sind definiert als Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens drei Verordnungen unterschiedlicher aufeinanderfolgender antidepressiver Behandlungen mit Substanzklassenwechsel (ohne Verordnungslücke von \geq zwei Quartalen/sechs Monaten)

c: Die Hochrechnung aus der DADB-Population auf die GKV-Population erfolgt alters- und geschlechtsstandardisiert

d: Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung mindestens einer antidepressiven Substanz

e: Erwachsene mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens drei aufeinanderfolgenden Verordnungen einer oder mehrerer antidepressiver Substanzen (Verordnungsabstand von maximal 100 Tagen)

Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation;
Dep. Codes: Depressionskodierungen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; N: Anzahl; TRD: Therapieresistenten Depression

Quelle: (91)

Wie in Tabelle 3-6 gezeigt, werden für das Jahr 2020 auf die GKV hochgerechnet 313.197 Erwachsene mit einer TRD identifiziert. Diese Anzahl steht 1.800.923 erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Diagnose gegenüber, die mindestens drei aufeinanderfolgende Verordnungen einer oder mehrerer antidepressiver Substanzen erhalten und 2.499.727 erwachsenen Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mit mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz. Anteilig sind

das, wie in Tabelle 3-7 gezeigt, 0,51 % an der Gesamt-GKV, 12,53 % an Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz und 17,39 % an Erwachsenen mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mindestens drei aufeinanderfolgenden Verordnungen mindestens einer antidepressiven Substanz.

Die Ermittlung des Anteils an Patienten mit einer TRD aus Verordnungsdaten birgt Unsicherheiten. In der vorliegenden Untersuchung wird nicht beachtet, ob die Therapien in Hinsicht auf ihre Dauer und Dosierung adäquat verordnet wurden und wie die Adhärenz der Patienten war, da dies nicht in Routinedaten der deutschen Krankenversicherungen erfasst wird. In der Untersuchung wurden die Jahre 2013–2020 betrachtet. Damit fehlt die Erfassung depressiver Episoden und Verordnungen vor und nach diesem Zeitraum, wodurch die niedrigeren Prävalenzraten im Jahr 2013 entstehen. Außerdem könnten Daten aus der Routineversorgung unvollständig erfasst worden sein. Aus diesen Unsicherheiten könnte sich eine mögliche Unterschätzung oder Überschätzung des Anteilswerts ergeben.

Anteil der Patienten mit einer therapieresistenten Depression gemäß der orientierenden Literaturrecherche

Neben der GFL-Studie werden verfügbare Literaturquellen zur Bestimmung der Prävalenz der TRD herangezogen, um die Zielpopulation des Anwendungsgebietes quantifizieren zu können. In der Vergangenheit herangezogene Quellen sind nur eingeschränkt zur Quantifizierung des Anteils an Patienten mit einer TRD geeignet. Die häufig zitierte Publikation Fava et al. (1996) definiert Patienten mit einer TRD als solche, die lediglich mindestens auf ein AD nicht angesprochen haben (71), wobei im Rahmen dieses Nutzendossiers eine TRD als Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei Therapien mit antidepressiven Substanzen definiert wird. Der berichtete Anteil der TRD bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Depression (etwa 1/3 der Patienten bei Fava et al. (1996)) stellt somit eine Überschätzung dar. Die als TRD-Population bezeichnete Gruppe in Souery et al (2007) betrachtet ausschließlich Patienten, die mindestens zwei Therapielinien erhalten haben (90). In der STAR*D-Studie ergibt sich mit 15,28 %¹ ein deutlich geringerer Anteil an Patienten, die im Therapiealgorithmus die dritte Linie und somit die in der Studie als „TRD-Gruppe“ bezeichnete Ebene erreicht (52).

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, um relevante Quellen zur Prävalenz der TRD zu identifizieren. Im Folgenden werden die identifizierten Studien präsentiert, die eine TRD durch das Versagen auf mindestens zwei antidepressive Therapien definieren und die Prävalenz dieser untersuchen. Dabei kann das Versagen auf die antidepressiven Therapien unterschiedlich operationalisiert sein (z. B. durch Behandlungswechsel oder klinische Einschätzungen).

¹ Eigene Berechnung: von 2467 Patienten, die nachverfolgt werden konnten, erreichten 377 die dritte Therapiestufe (bezeichnet als „TRD-Gruppe“), während 2090 in der Therapiestufe 1 und 2 („nicht TRD Gruppe“) verblieben, da sie ein Ansprechen auf die 1. oder 2. Therapieoption zeigten

Im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche wurden 20 Studien zur Prävalenz der TRD identifiziert. Es ist bei der Betrachtung der Quellen wichtig zu beachten, wie die TRD definiert bzw. innerhalb der Untersuchung operationalisiert wird und von welcher Grundgesamtheit der Patienten ausgehend Anteilswerte gerechnet und berichtet werden. Eine Übersicht der Quellen findet sich in Tabelle 3-8. Die Prävalenzwerte werden anteilig an der Gesamtbevölkerung, der Patienten mit einer depressiven Episode, der Patienten mit einer Major Depressive Disorder (MDD) und Patienten unter antidepressiver Behandlung berichtet. Dabei wird eine Major Depressive Disorder länder- bzw. studienabhängig teilweise anhand von ICD-10 oder ICD-9-Codes, oder anhand des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, oder das MINI International Neuropsychiatric Interview definiert. Näherungsweise wird angenommen, dass der Anteil der TRD bei einer MDD auf Patienten mit einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode übertragen werden kann.

Anteilig an Patienten mit einer medikamentös behandelten MDD wird in den identifizierten elf Quellen für Patienten mit TRD eine Prävalenz zwischen 3 %-32,68 % berichtet (52, 76, 79, 80, 82-88). Diese Schwankungen sind zum Teil durch die unterschiedlichen Operationalisierungen der Kriterien zur Erfassung der Grunderkrankung, der Definition der Episode als Zeitabschnitt und die angesetzten Kriterien zur Identifikation einer TRD erklärbar. Es ist im Mittel aus der Literatur nicht von einem Anteilswert von 1/3 sondern ca. 20 % bei Patienten auszugehen, deren MDD mit einem AD behandelt wird.

Da aus der GFL-Studie eine verlässliche Quantifizierung der Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten, in der GKV in Deutschland ermittelbar ist, wird diese Ebene als Basis für den Vergleich der ermittelten TRD-Anteile in der Literatur und der Untersuchung selbst herangezogen (91). Der Anteil von erwachsenen Patienten mit einer TRD an erwachsenen Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode, die mindestens eine Verordnung einer antidepressiven Substanz erhalten, beträgt für das Jahr 2020 in der GFL-Studie 12,53 %. Damit liegt er innerhalb der in der Literatur berichteten Spanne von 3 %-32,68 %. Insgesamt kann der Wert von 12,53 % als plausibler Wert für den Anteil prävalenter Patienten mit einer TRD unter den antidepressiv behandelten Patienten mit einer mittelschweren bis schweren depressiven Episode in Deutschland angenommen werden, auch wenn sich durch die Operationalisierung in den Verwaltungsdaten Unsicherheiten ergeben.

Wird der mittlere Anteilswert der Literatur von 20 % für Patienten mit TRD unter den in der GFL-Studie prävalenten 2.499.727 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode nach ICD-10 und mindestens einer Verordnung einer antidepressiven Substanz im Jahr 2020 zugrunde gelegt, so ergibt sich für das Jahr 2020 eine Anzahl von 499.945 erwachsenen Patienten mit einer TRD in der GKV in Deutschland.

Mit dem Ziel, den Unsicherheiten der GFL-Studie und den Literaturquellen Rechnung zu tragen, wird die Prävalenz von erwachsenen Patienten mit einer TRD in der GKV-Population in Deutschland für das Jahr 2020 als Spanne von 313.197 (aus der GFL-Studie) bis 499.945 (mit dem gemittelten Anteilswert aus publizierten Daten aus einer orientierenden Literaturrecherche) Patienten angegeben. Auf Basis der Anzahl der Gesamtanzahl der Patienten

in der GKV im Jahr 2020 und 2022 (Stichtag 01.12.2020: 73.481.754 (94), Stichtag 01.12.2022: 74.271.046 (95)) kann die Anzahl der GKV-Patienten mit einer TRD für das Jahr 2022 hochgerechnet werden. Es ergeben sich 316.561–505.315 prävalente Patienten mit einer TRD für das Jahr 2022 in der GKV in Deutschland. Es liegen noch keine Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2023 vor.

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

Tabelle 3-8: Identifizierte Studien der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz der TRD

Publikation	Definition der TRD	Berichtete Prävalenzrate
Ausgehend von der Gesamtbevölkerung		
Bosco-Levi 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routedaten (permanente Zufallsstichprobe aus der landesweiten französischen Leistungsdatenbank, 2012–2014) (73)	Drei aufeinanderfolgende Behandlungen mit unterschiedlichen antidepressiven Therapien über einen Zeitraum von drei Monaten (zwischen Behandlungswechseln müssen mindestens 3 Wochen liegen) bei Patienten mit einer MDD nach ICD-10	0,258 %
Ausgehend von Patienten mit einer depressiven Episode / MDD		
Lundberg et al 2022, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Registerdaten (alle Einwohner der Region Stockholm, Schweden mit einer MDD-Episode, 2012–2018) (74)	Erhalt von mindestens drei konsekutiven antidepressiven Therapien im Zeitraum zwischen 2012 und 2017 bei Patienten mit einer diagnostizierten MDD (ICD-10-Codes F32, F33).	11 %
Gronemann et al 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Registerdaten (Register aller Einwohner Dänemarks, Patienten über 18 Jahren mit der Diagnose einer MDD im Krankenhaus, 1996–2015) (75)	Zwei Therapiewechsel der antidepressiven Therapie (Medikation oder elektrokonvulsive Therapie) bei Patienten mit einer diagnostizierten MDD (ICD-10-Codes F32.0-F32.9; F33.0-F33.0) im Zeitraum 12 Monate vor und nach dem ersten Krankenhauskontakt mit MDD-Codierung	15 %
Soares 2021, Prospektive Beobachtungsstudie (multizentrisch in 33 Zentren in Mexiko, Kolumbien, Brasilien und Argentinien, Patienten über 18 Jahre) (76)	Versagen von mindestens zwei antidepressiven Therapien angemessener Dauer und Dosierung (klinisches Nichtansprechen gemessen durch MADRS) bei Patienten mit einer MDD-Diagnose gemäß <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition</i> und bestätigt durch <i>MINI International Neuropsychiatric Interview, 7.0.2</i>	29,08 % ^a
Galecki 2022, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf einer Ärztebefragung (repräsentativ ausgewählte ambulante Kliniken in Polen, 2020–2021) (77)	Keine klinische Verbesserung nach mindestens zwei verschiedenen antidepressiven Therapien von ausreichender Dosierung und einer jeweiligen Mindestdauer von 4 Wochen bei Patienten in einer depressiven Episode (nach ICD-10 F32 und F33)	25,2 %
Huang et al 2020, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routedaten (Nationale Gesundheitsversicherung in Taiwan, alle Patienten mit einer Hospitalisierung	Mindestens zweimalige Veränderung der antidepressiven Therapie oder der Erhalt von zwei oder mehr antidepressiven Therapien mit anschließender Hospitalisierung aufgrund einer MDD bei Patienten mit einer MDD (ICD-9-CM Code 296,2-3).	35,26 %

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

aufgrund von jeglicher psychischen Diagnose, 1996–2011) (78)	Eine adäquate Dauer der jeweiligen antidepressiven Therapie beträgt mindestens 56 Defined Daily Doses über mindestens acht konsekutive Wochen	
Moser 2022, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (Versichertendaten aus Israel, Patienten mit MDD-Diagnose, 2017–2018) (81)	Initiierung von mindestens drei verschiedenen antidepressiven Behandlungen innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Indexdatum bei Patienten mit einer MDD (gemäß ICD-9-CM-Codes 296.2, 296.3, 296.35)	24,3 %
Ausgehend von behandelten Patienten mit einer depressiven Episode / MDD		
DiBernardo 2018 Prospektive Beobachtungsstudie (multizentrisch in 41 europäischen Krankenhäusern) (52)	Kein adäquates Ansprechen auf die ersten zwei Therapieschritte im Therapiealgorithmus bei Patienten mit einer MDD gemäß DSM-IV Kriterien und klinischer Diagnose, die im Rahmen der Studie mindestens eine antidepressive Behandlung erhalten	15,28 %
Fife et al 2017, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (zufällige Kohorte aus der Nationalen Gesundheitsversicherung in Taiwan, 2005) (79)	Mindestens zweimalige Veränderung der adäquaten antidepressiven Therapie in der aktuellen Episode bei Patienten mit einer antidepressiv therapierten Depression (<i>pharmaceutically treated depression</i> , PTD, Depression definiert über ICD-9-Codes 296.2, 296.3, 300.4, 311)	20,94 %
Lähteenvuo et al 2022, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Registerdaten (finnisches Nationalregister, Patienten mit MDD-Diagnose zwischen 16–65 Jahren, 2004–2016) (80)	Initiierung eines dritten AD nach der zweimaligen Veränderung der antidepressiven Therapie von angemessener Dauer (mindestens 28 Tage) in der aktuellen Episode (ohne Verordnungslücke von mehr als 56 Tagen) bei Patienten mit einer antidepressiv behandelten MDD (Depression kodiert gemäß ICD-10-Codes F32-F33)	10,9 %
Soares 2021, Prospektive Beobachtungsstudie (multizentrisch in 33 Zentren in Mexiko, Kolumbien, Brasilien und Argentinien, Patienten über 18 Jahre) (76)	Versagen von mindestens zwei antidepressiven Therapien angemessener Dauer und Dosierung (klinisches Nichtansprechen gemessen durch MADRS) bei Patienten mit einer MDD-Diagnose gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition und bestätigt durch MINI International Neuropsychiatric Interview, 7.0.2, die mindestens eine antidepressive Behandlung erhalten haben	32,68 % ^a
Liu et al 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (zwei Datenbanken aus den Vereinigten Staaten von Amerika, Erwachsene Patienten mit MDD, 2018) (82)	Mindestens zweimalige Veränderung der adäquaten antidepressiven Therapie (Dauer jeweils mindestens 4 Wochen) in der aktuellen Episode bei Patienten mit einer antidepressiv therapierten Depression (<i>pharmaceutically treated depression</i> , PTD, Depression definiert über ICD-10-Codes F32/F33)	6,0 % (Humana) 5,8 % (Optum)
Brenner 2019, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Registerdaten (schwedisches Nationalregister,	Mindestens zweimalige Veränderung der antidepressiven Therapie in der aktuellen Episode (keine Versorgungslücke von mehr als 28 Tagen) innerhalb des ersten Jahres ab dem Zeitpunkt der ersten Verschreibung einer antidepressiven Therapie bei Patienten, die im Zeitraum von 30 Tagen vor bis 365 Tagen nach der ersten	13 %

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

<p>Patienten mit MDD-Diagnose zwischen 18–69 Jahren, 2006–2014) (83)</p>	<p>Verschreibung mit einer Depression diagnostiziert werden (ICD-10 Codes F32, F33 oder F34)</p>	
<p>Perez-Sola et al 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (verschiedene Leistungserbringer in Spanien, Patienten über 18 Jahre mit MDD-Diagnose, 2015–2017) (84)</p>	<p>Mindestens zweimalige Veränderung der antidepressiven Therapie (jeweilige Mindestdauer von vier Wochen) in der aktuellen Episode (keine Versorgungslücke von mehr als 90 Tagen) innerhalb des ersten Jahres ab dem Zeitpunkt der ersten Verschreibung einer antidepressiven Therapie bei Patienten, die eine antidepressive Behandlung initiieren und mit einer Depression diagnostiziert werden (ICD-9-Codes F32, F33, F41.8, F34.1 und F39)</p>	<p>16,5 % (kumulative 3-Jahres-Inzidenz)</p>
<p>Szukis et al 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (Versichertendaten von Veteranen in den Vereinigten Staaten von Amerika, erwachsene Patienten mit MDD, 2014–2018) (85)</p>	<p>Initiierung eines dritten AD nach der zweimaligen Veränderung der antidepressiven Therapie von angemessener Dauer innerhalb von 3,5 Jahren bei Patienten, die eine antidepressive Behandlung initiieren und mit einer MDD diagnostiziert werden (ICD-10-Codes F32, F33)</p>	<p>11,23 %^b</p>
<p>Kim et al 2019, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (Routinedaten der nationalen Gesundheitsversorgung in Südkorea, Erwachsene Patienten mit mindestens einer Verschreibung einer antidepressiven Therapie im Jahr 2012, 2011–2015) (86)</p>	<p>Mindestens zweimalige Veränderung der antidepressiven Therapie in der aktuellen Episode (keine Verordnung eines Regimes für mehr als 90 Tage) bei Patienten, die eine antidepressive Behandlung initiieren und mit einer MDD diagnostiziert werden (ICD-10-Codes F32, F33, F34.1)</p>	<p>4,2 %</p>
<p>Denee et al 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (Routinedaten der nationalen Gesundheitsversorgung in England, Erwachsene Patienten mit MDD-Diagnose, 2010–2017) (87)</p>	<p>Mindestens zweimalige Veränderung der antidepressiven Therapie (jeweilige Mindestdauer von 45 Tagen, als Veränderung gilt nicht das Beenden einer Kombination oder Augmentation) in der aktuellen Episode (keine Versorgungslücke über 15 Tage) bei Patienten, die eine antidepressive Behandlung initiieren und mit einer MDD diagnostiziert werden</p>	<p>3 %</p>
<p>Rizvi et al 2014, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (Patientenakten aus verschiedenen Zentren in Kanada, Patienten mit MDD-Diagnose zwischen 18–75 Jahren) (88)</p>	<p>Versagen von mindestens zwei antidepressiven Behandlungen (jeweilige Mindestdauer von sechs Wochen, Behandlungsversagen berichtet durch Ärzte) bei Patienten mit MDD (basierend auf Arztaussage und Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), die mit einem AD behandelt werden</p>	<p>21,7 %</p>
<p>Ausgehend von dauerhaft behandelten Patienten mit einer depressiven Episode / MDD</p>		
<p>Souery et al 2007, Prospektive Beobachtungsstudie (multizentrisch in</p>	<p>Klinisches Nichtansprechen (HAM-D-17 Score <17) nach mindestens zwei adäquat verabreichten antidepressiven Behandlungen in der Krankheitsepisode unter Patienten mit mindestens zwei adäquaten antidepressiven Behandlungen und einer</p>	<p>50,7 %</p>

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

sieben europäischen Krankenhäusern, 2000–2004) (90)	MDD gemäß <i>MINI-International Neuropsychiatric Interview version 5.0.0 modified for GSRD</i> und <i>DSM-IV Kriterien</i>	
Döme 2021, Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Routinedaten (Routinedaten der nationalen Gesundheitsversorgung in Ungarn, Patienten mit einer erstmaligen MDD-Diagnose, 2009–2015) (89)	Mindestens zweimalige Veränderung der antidepressiven Therapie (jeweilige Mindestdauer von 28 Tagen) bei Patienten, die innerhalb von sechs Monaten mindestens zwei antidepressive Behandlung erhalten und mit einer MDD diagnostiziert werden (ICD-10-Codes F32, F33)	8,3 %
a: Eigene Berechnung: von 1.475 Patienten wurden 89 % medikamentös behandelt und 429 Patienten erfüllten die Kriterien einer TRD b: Eigene Berechnung: es wurden 82.691 Patienten mit MDD ohne TRD und 10.469 Patienten mit MDD und TRD identifiziert Abkürzungen: AD: Antidepressivum; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (Diagnostischer und statistischer Leitfadens psychischer Störungen, vierte Edition); HAM-D-17: Hamilton-Skala mit 17 Fragen; ICD-10: International Classification of Disease, 10. Revision; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major Depressive Disorder; PTD: Pharmaceutically Treated Depression; TRD: Therapieresistenten Depression		

Zusammenfassung

Die GFL-Studie präsentiert aktuelle Zahlen zur Prävalenz von Patienten mit einer therapieresistenten Depression innerhalb einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10) in Deutschland in der GKV. Die Prävalenz der mittelgradigen und schweren depressiven Episoden kann mit Hilfe von ICD-10 Codes objektiv operationalisiert werden. Ein Vergleich mit der umfanglichsten Untersuchung zur Epidemiologie der Depression in Deutschland mit Angaben bis zum Jahr 2017 (69) deutet an, dass die Ergebnisse vergleichbar zueinander einzuschätzen sind und der Datensatz der GFL-Studie eine valide Ableitung der Prävalenz der depressiven Episoden zulässt.

Zur Abbildung der TRD stehen in Deutschland keine spezifischen ICD-10 Codierungen zur Verfügung. GFL et al. (2023) (91) identifizieren die Anzahl der Patienten mit einer TRD unter denen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode und Verordnung einer antidepressiven Substanz daher anhand von Verordnungsdaten. Der sich ergebende Anteilswert von 12,53 % lässt sich in die identifizierte Spanne an Prävalenzwerten aus einer orientierenden Literaturrecherche einordnen. Anteilig an Patienten mit einer medikamentös behandelten MDD wird in den identifizierten elf Quellen der orientierenden Literaturrecherche für Patienten mit TRD eine Prävalenz zwischen 3 %-32,68 % berichtet.

Um den Unsicherheiten der präsentierten GFL-Studie in Hinsicht auf die Operationalisierung der TRD durch Verordnungsdaten Rechnung zu tragen, wird die Patientenzahl für das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl mit dem Wert aus der Analyse selbst als auch dem Mittel des in der Literatur berichteten Wertes von 20 % berechnet (siehe Abbildung 3-4).

Es ergeben sich 313.197–499.945 prävalente Patienten mit einer TRD für das Jahr 2020 in der GKV in Deutschland. Auf Basis der Anzahl der Gesamtanzahl der Patienten in der GKV im Jahr 2020 und 2022 (Stichtag 01.12.2020: 73.481.754 (94), Stichtag 01.12.2022: 74.271.046 (95)) kann die Anzahl der GKV-Patienten mit einer TRD für das Jahr 2022 hochgerechnet werden. Es ergeben sich 316.561–505.315 prävalente Patienten mit einer TRD für das Jahr 2022 in der GKV in Deutschland. Es liegen noch keine Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2023 vor.

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

Es ist nicht abschätzbar, inwiefern sich der Umfang der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren ändern wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die

Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-9: 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)
Esketamin (Spravato®)	359.182–573.349	316.561–505.315
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 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.

Die GFL-Studie präsentiert aktuelle Zahlen zur Prävalenz von Patienten mit einer therapieresistenten Depression innerhalb einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (nach ICD-10) in Deutschland in der GKV (91). Zur Abbildung der TRD stehen in Deutschland keine spezifischen ICD-10 Codierungen zur Verfügung. GFL et al. (2023) identifizieren die Anzahl der Patienten mit einer TRD unter denen mit einer behandelten mittelschweren und schweren depressiven Episode daher anhand von Verordnungsdaten (91). Der sich ergebende Anteilswert von 12,53 % lässt sich in die identifizierte Spanne an Prävalenzwerten (3 %-32,68 %) aus einer orientierenden Literaturrecherche einordnen.

Um den Unsicherheiten der GFL-Studie in Hinsicht auf die Operationalisierung der TRD durch Verordnungsdaten Rechnung zu tragen, wird die Patientenzahl für das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl mit dem Wert aus der Analyse selbst als auch dem Mittel des in der Literatur berichteten Wertes von 20 % berechnet (siehe Abbildung 3-4).

Es ergeben sich 313.197–499.945 prävalente Patienten mit einer TRD für das Jahr 2020 in der GKV in Deutschland. Die Hochrechnung auf die GKV-Population erfolgt in der GFL-Studie auf Basis der vom Bundesamt für Soziale Sicherung veröffentlichten Kennzahlen (91), (92). Die „Anzahl der Patienten in der Zielpopulation“ wird auf Basis der „Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation“ basierend auf der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (96) sowie den Ergebnissen der GKV-Statistik, veröffentlicht durch das Bundesgesundheitsministerium (94), hochgerechnet. Auf Basis der Gesamtanzahl der Patienten in der GKV im Jahr 2020 und 2022 (Stichtag 01.12.2020: 73.481.754 (94), Stichtag 01.12.2022: 74.271.046 (95)) kann die Anzahl der GKV-Patienten mit einer TRD für das Jahr 2022 hochgerechnet werden. Es ergeben sich 316.561–505.315 prävalente Patienten mit einer TRD für das Jahr 2022 in der GKV in Deutschland. Es liegen noch keine Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2023 vor. Auch die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der gesamten Bevölkerung kann auf diese Weise vom Jahr 2020 auf das Jahr 2022 hochgerechnet werden (Stichtag 31.12.2020 83.155.031 (96), Stichtag 30.09.2022 84.270.625 (96)). Es ergeben sich 359.182–573.349 prävalente Patienten in der Gesamtbevölkerung.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	316.561–505.315
Abkürzung: GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Esketamin in der TRD wird in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

Für das gesamte Anwendungsgebiet von **316.561–505.315 Patienten** liegt ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vor.

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 identifizierten Primär- und Sekundärliteratur entnommen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Für den Abschnitt 3.2.3 wurde eine orientierende Literaturrecherche für die Prävalenz und die Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebiets durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde mit den Suchbegriffen „Incidence“, „Prevalence“ oder „Epidemiology“ verknüpft mit „treatment resistant depression“ und den jeweiligen Synonymen, deutschen Übersetzungen und Abkürzungen mit Datenbank-adaptierten Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt. Die identifizierten Quellen werden in Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Um die Prävalenz der TRD in Deutschland zu bestimmen, wurde mit GFL et al. (2023) außerdem eine Untersuchung anhand von GKV-Routinedaten mit Versichertendaten der DADB durchgeführt (91). Um die Anzahl der Personen in der deutschen Gesamtbevölkerung und der GKV-Patienten für das Jahr 2020 und 2022 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (96) sowie auf die Ergebnisse der GKV-Statistik, veröffentlicht durch das Bundesgesundheitsministerium (94, 95) zurückgegriffen. Die Berechnungsschritte können der Analyse des pharmazeutischen Unternehmers entnommen werden (97).

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. Schneider F, Erhart M, Hewer W, Loeffler LA, Jacobi F. *Mortality and Medical Comorbidity in the Severely Mentally Ill*. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(23-24):405-411.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol. 2011;21(9):655-679.
3. James SLA, D.; Abate, K. H.; Abay, S. M.; Abbafati, C.; Abbasi, N.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdela, J. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet. 2018;392(10159):1789-1858.
4. Bretschneider J, Kuhnert R, Hapke U. *Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland*. Journal of Health Monitoring. 2017;2(3):81-88.
5. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0.: 2022* [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>.
6. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)-11 I*. 2023.
7. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2021 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021 mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021*. 2021.
8. Falkai P, Wittchen, H. U. *Diagnostische Kriterien DSM-5®: American Psychiatric Association*; 2020.
9. Janssen-Cilag Limited. *Clinical Study Report Final - A Randomized, Open-label, Rater-Blinded, Active-Controlled, International, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Compared With Quetiapine Extended-Release in Adult and Elderly Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder Who are Continuing a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor - ESCAPE-TRD*. 2023.
10. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. *Major depressive disorder*. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16065.
11. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. *Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study*. JAMA Psychiatry. 2013;70(8):812-820.
12. Köhler-Forsberg O, C NL, Hjorthoj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. *Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials*. Acta Psychiatr Scand. 2019;139(5):404-419.
13. Toenders YJ, Laskaris L, Davey CG, Berk M, Milaneschi Y, Lamers F, et al. *Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways*. Mol Psychiatry. 2022;27(1):315-327.

14. Jia Y, Liu L, Sheng C, Cheng Z, Cui L, Li M, et al. *Increased Serum Levels of Cortisol and Inflammatory Cytokines in People With Depression*. J Nerv Ment Dis. 2019;207(4):271-276.
15. Binder EB, Nemeroff CB. *The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies*. Mol Psychiatry. 2010;15(6):574-588.
16. Holsboer F, Ising M. *Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy*. Annu Rev Psychol. 2010;61:81-109.
17. Geschwind DH, Flint J. *Genetics and genomics of psychiatric disease*. Science. 2015;349(6255):1489-1494.
18. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. *Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis*. Am J Psychiatry. 2000;157(10):1552-1562.
19. Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. Lancet. 2008;372(9648):1502-1517.
20. Li W, Ling S, Yang Y, Hu Z, Davies H, Fang M. *Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments*. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(2):104-109.
21. Celano C, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, Stern T, Caro M, Huffman J. *Depressogenic effects of medications: A review*. Dialogues in clinical neuroscience. 2011;13:109-125.
22. Duman CH, Duman RS. *Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression*. Neurosci Lett. 2015;601:20-29.
23. Jaggar M, Fanibunda SE, Ghosh S, Duman RS, Vaidya VA. *The Neurotrophic Hypothesis of Depression Revisited: New Insights and Therapeutic Implications*. Neurobiology of Depression 2019. p. 43-62.
24. 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.
25. Brose NS, A.; Imig, C.; Altas, B.; Kawabe, H.; Cooper, B.; Kwon, H-B.; Rhee, J-S. *Das Gehirn vernetzt sich von allein*. 2017 [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.mpg.de/11806622/mpiem_jb_2017.
26. Duman RS, Aghajanian GK. *Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets*. Science. 2012;338(6103):68-72.
27. Vestring S, Domschke K, Normann C. *[Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor modulators in treatment of depression]*. Nervenarzt. 2021;93(3):234-242.
28. Gass P, Vasilescu AN, Inta D. *[Rapid-acting antidepressants-neurobiological mechanisms of action]*. Nervenarzt. 2022;93(3):223-233.
29. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. *Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants*. Nat Med. 2016;22(3):238-249.
30. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders*. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(5):426-437.
31. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. *Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. Br J Psychiatry. 2002;181:208-213.
32. Ten Have M, Penninx B, Tuithof M, van Dorsselaer S, Kleinjan M, Spijker J, et al. *Duration of major and minor depressive episodes and associated risk indicators in a psychiatric epidemiological cohort study of the general population*. Acta Psychiatr Scand. 2017;136(3):300-312.

33. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. *Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999.* Br J Psychiatry. 2004;185:372-377.
34. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. *Multiple recurrences of major depressive disorder.* Am J Psychiatry. 2000;157(2):229-233.
35. 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):1905–1917.
36. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand: Dezember 2022.* 2022.
37. Jaffe DH, Rive B, Deneer TR. *The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study.* BMC Psychiatry. 2019;19(1):247.
38. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders.* World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-385.
39. Gelenberg AJF, M. P.; Markowitz, J. C.; Rosenbaum, J. F.; Thase, M. E.; Trivedi, M. H.; Van Rhoads, R. S. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision).* American Psychiatric Association. Am J Psychiatry. 2010;157(4 Suppl):1-45.
40. Ciudad A, Álvarez E, Roca M, Baca E, Caballero L, García de Polavieja P, et al. *Early response and remission as predictors of a good outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study.* J Clin Psychiatry. 2012;73(2):185-191.
41. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. *Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression.* Psychol Med. 1995;25(6):1171-1180.
42. Yang H, Gao S, Li J, Yu H, Xu J, Lin C, et al. *Remission of symptoms is not equal to functional recovery: Psychosocial functioning impairment in major depression.* Front Psychiatry. 2022;13:915689.
43. Kennedy SH. *Beyond Response: Aiming for Quality Remission in Depression.* Adv Ther. 2022;39(Suppl 1):20-28.
44. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. *Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale.* Int J Psychiatry Med. 1997;27(2):93-105.
45. Sheehan KH, Sheehan DV. *Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale.* Int Clin Psychopharmacol. 2008;23(2):70-83.
46. Heerlein K, Perugi G, Otte C, Frodl T, Degraeve G, Hagedoorn W, et al. *Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Treatment patterns and clinical outcomes.* J Affect Disord. 2021;290:334-344.
47. Paykel ES. *Partial remission, residual symptoms, and relapse in depression.* Dialogues Clin Neurosci. 2008;10(4):431-437.
48. Judd LL, Schettler PJ, Rush AJ, Coryell WH, Fiedorowicz JG, Solomon DA. *A New Empirical Definition of Major Depressive Episode Recovery and Its Positive Impact on Future Course of Illness.* J Clin Psychiatry. 2016;77(8):1065-1073.

49. Kubitz N, Mehra M, Potluri RC, Garg N, Cossrow N. *Characterization of treatment resistant depression episodes in a cohort of patients from a US commercial claims database*. PLoS One. 2013;8(10):e76882.
50. Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yrondi A, Lancrenon S, Alaili N, et al. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression]. *Encephale*. 2017;43(4S):S1-S24.
51. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. *What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies*. J Affect Disord. 2009;116(1-2):4-11.
52. DiBernardo A, Lin X, Zhang Q, Xiang J, Lu L, Jamieson C, et al. *Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study*. BMC Psychiatry. 2018;18(1):352.
53. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes BN. *The depression treatment cascade in primary care: a public health perspective*. Curr Psychiatry Rep. 2012;14(4):328-335.
54. Delgado PL. *Depression: the case for a monoamine deficiency*. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 6:7-11.
55. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. *Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis*. Lancet. 2012;379(9817):721-728.
56. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Fachinformation Quilonum® retard*. Stand: Juli 2015. 2015.
57. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Leitfaden für Ärzte zur Verordnung von Quetiapinhaltigen Arzneimitteln*. 2016.
58. Folkerts HW. [Electroconvulsive therapy. Indications, procedure and treatment results]. *Nervenarzt*. 2011;82(1):93-102.
59. EMA. *European Medicine Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression*. 2013 [abgerufen am: 14.04.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf.
60. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. *Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression*. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17(2):111-126.
61. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Baselinecharakteristika, Wirksamkeitsendpunkte)*. 2023.
62. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Patientenberichtete Endpunkte)*. 2023.
63. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ESCAPE-TRD (Verträglichkeit)*. 2023.
64. Janssen EMEA. *Treatment-emergent Adverse Events in at Least 5% of Subjects by AE duration; Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54135419TRD3013)*. 2023.
65. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. *Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893-903.
66. Janssen Research & Development LLC. *Double-blind Maintenance Phase Clinical Study Report - A Randomized, Double-blind, Multicenter, Active-controlled Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-resistant Depression - Sustenance of Esketamine Treatment Response with*

- Repeated Doses at Intervals Determined by Symptom Severity (SUSTAIN-1) Protocol ESKETINTRD3003; Phase 3 - JNJ-54135419 (esketamine).* 2018.
67. Janssen Research & Development LLC. *Clinical Study Report - Safety and Sustainance of Esketamine Treatment Response with Repeated Doses at Intervals Determined by Symptom Severity (SUSTAIN-2) - Protocol ESKETINTRD3004; Phase 3 - JNJ-54135419 (esketamine).* 2018.
68. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Esketaminhydrochlorid (Spravato®) Modul 4 A Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.* 2021 [abgerufen am: 22.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4489/2021-02-26_Modul4A_Esketamin.pdf.
69. Steffen A, Holstiege J, Akmatov M, Bätzing J. *Zeitliche Trends in der Diagnoseprävalenz depressiver Störungen: eine Analyse auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2017.* 2019.
70. Verband der Universitätsklinika Deutschlands e.V. *Änderungsvorschlag für den OPS 2021.* 2021 [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: <https://multimedia.gsb.bund.de/BfArM/downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2021/020-ein-kode-fuer-ops-9640u9641.pdf>.
71. Fava M, Davidson KG. *Definition and epidemiology of treatment-resistant depression.* Psychiatr Clin North Am. 1996;19(2):179-200.
72. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. *Treatment-resistant depression.* J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 6:16-22.
73. Bosco-Levy P, Grelaud A, Blin P, Astruc B, Falissard B, Llorca PM, et al. *Treatment resistant depression incidence and prevalence using the French nationwide claims database.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30(2):169-177.
74. Lundberg J, Cars T, Loov SA, Soderling J, Tiihonen J, Leval A, et al. *Clinical and societal burden of incident major depressive disorder: A population-wide cohort study in Stockholm.* Acta Psychiatr Scand. 2022;146(1):51-63.
75. Gronemann FH, Petersen J, Alulis S, Jensen KJ, Riise J, Ankarfeldt MZ, et al. *Treatment patterns in patients with treatment-resistant depression in Danish patients with major depressive disorder.* J Affect Disord. 2021;287:204-213.
76. Soares B, Kanevsky G, Teng CT, Perez-Esparza R, Bonetto GG, Lacerda ALT, et al. *Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study.* Psychiatr Q. 2021;92(4):1797-1815.
77. Galecki P, Samochowiec J, Mikulowska M, Szulc A. *Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment.* J Clin Med. 2022;11(3):480.
78. Huang SS, Chen HH, Wang J, Chen WJ, Chen HC, Kuo PH. *Investigation of early and lifetime clinical features and comorbidities for the risk of developing treatment-resistant depression in a 13-year nationwide cohort study.* BMC Psychiatry. 2020;20(1):541.
79. Fife D, Feng Y, Wang MY, Chang CJ, Liu CY, Juang HT, et al. *Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in Taiwan.* Psychiatry Res. 2017;252:277-283.
80. Lahtenvuo M, Taipale H, Tanskanen A, Rannanpaa S, Tiihonen J. *Courses of treatment and risk factors for treatment-resistant depression in Finnish primary and special healthcare: A nationwide cohort study.* J Affect Disord. 2022;308:236-242.

81. Sharman Moser S, Chodick G, Gelerstein S, Barit Ben David N, Shalev V, Stein-Reisner O. *Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel*. BMC Psychiatry. 2022;22(1):541.
82. Liu X, Mukai Y, Furtek CI, Bortnichak EA, Liaw KL, Zhong W. *Epidemiology of Treatment-Resistant Depression in the United States*. J Clin Psychiatry. 2021;83(1):21m13964.
83. Brenner P, Brandt L, Li G, DiBernardo A, Boden R, Reutfors J. *Treatment-resistant depression as risk factor for substance use disorders-a nation-wide register-based cohort study*. Addiction. 2019;114(7):1274-1282.
84. Perez-Sola V, Roca M, Alonso J, Gabilondo A, Hernando T, Sicras-Mainar A, et al. *Economic impact of treatment-resistant depression: A retrospective observational study*. J Affect Disord. 2021;295:578-586.
85. Szukis H, Joshi K, Huang A, Amos TB, Wang L, Benson CJ. *Economic burden of treatment-resistant depression among veterans in the United States*. Curr Med Res Opin. 2021;37(8):1393-1401.
86. Kim N, Cho SJ, Kim H, Kim SH, Lee HJ, Park CHK, et al. *Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in South Korea*. PLoS One. 2019;14(8):e0221552.
87. Deneer T, Kerr C, Ming T, Wood R, Tritton T, Middleton-Dalby C, et al. *Current treatments used in clinical practice for major depressive disorder and treatment resistant depression in England: A retrospective database study*. J Psychiatr Res. 2021;139:172-178.
88. Rizvi SJ, Grima E, Tan M, Rotzinger S, Lin P, McIntyre RS, et al. *Treatment-resistant depression in primary care across Canada*. Can J Psychiatry. 2014;59(7):349-357.
89. Döme P, Kunovszki P, Takacs P, Feher L, Balazs T, Dede K, et al. *Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis*. PLoS One. 2021;16(1):e0245510.
90. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. *Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study*. J Clin Psychiatry. 2007;68(7):1062-1070.
91. GFL et al. *Gesundheitsforen Leipzig. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA Version 2) zum Projekt „Therapieresistente Depression – Häufigkeit und Versorgung der TRD in Deutschland“*. 2023.
92. Bundesamt für soziale Sicherung. *Datenzusammenstellungen und Auswertungen*. 2023.
93. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Packungsgrößen*. 2023 [abgerufen am: 02.02.2023]. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Home/node.html;jsessionid=2A27A01C4DCE42E36A6F0314B745259A.intranet252>.
94. Bundesgesundheitsministerium. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Dezember 2020*. 2021 [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf.
95. Bundesgesundheitsministerium. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Februar 2022*. 2022.

96. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 21.12.2022. 2023* [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
97. Janssen-Cilag GmbH. *Herleitung der Zielpopulation für Esketamin in der TRD. 14.03.2023. 2023.*

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 3-10 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 den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)				
Esketamin	Spravato [®] , in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<p>Patientenindividuell unterschiedlich</p> <p><u>Für Patienten unter 65 Jahre</u></p> <p>Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Woche 5-8: Einmal wöchentlich 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p><u>Für Patienten ab 65 Jahre</u></p> <p>Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 28 mg, 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Woche 5-8: Einmal wöchentlich 28 mg, 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich 28 mg, 56 mg oder 84 mg intranasal</p>	Patientenindividuell unterschiedlich (23 bis 34 Behandlungen in 213 Tagen)	1
Escitalopram		<p><u>Für Patienten unter 65 Jahre</u> 10 mg p.o. täglich, die auf max. 20 mg</p>	213 Behandlungen in 213 Tagen	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p>täglich erhöht werden können</p> <p><u>Für Patienten über 65 Jahre</u></p> <p>5 mg p.o. täglich, die auf 10 mg täglich erhöht werden können</p>		
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)				
Esketamin	s.o.	<p>Patientenindividuell unterschiedlich</p> <p><u>Für Patienten unter 65 Jahre</u></p> <p>Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Woche 5-8: Einmal wöchentlich 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p><u>Für Patienten ab 65 Jahre</u></p> <p>Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 28 mg, 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Woche 5-8: Einmal wöchentlich 28 mg, 56 mg oder 84 mg intranasal</p> <p>Ab Woche 9: Alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich 28 mg, 56 mg oder 84 mg intranasal</p>	Patientenindividuell unterschiedlich (23 bis 34 Behandlungen in 213 Tagen)	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)
Venlafaxin		Anfangsdosis: 75 mg p.o. täglich Bei Patienten, die nicht auf 75 mg täglich ansprechen, kann die Dosis auf max. 375 mg täglich erhöht werden	213 Behandlungen in 213 Tagen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR				
Lithium	s.o.	Kontinuierlich Etwa 12 mmol p.o. täglich, die auf etwa 18 mmol bis 36 mmol p.o. täglich erhöht werden (ggf. aufgeteilt auf 2 Einnahmen pro Tag)	365	1
Quetiapin XR		Kontinuierlich <u>Erwachsene:</u> Tag 1 und 2: 50 mg p.o. täglich Tag 3 und 4: 150 mg p.o. täglich Ab Tag 5: 150 bis 300 mg p.o. täglich <u>Ältere Patienten:</u> Tag 1 bis 3: 50 mg Tag 4 bis 7: 100 mg Ab Tag 8: 150 mg Ggf. ab Tag 22: 300 mg	365	1
Zgl. AD		<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> Kontinuierlich Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Bei Bedarf kann die Dosis innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg p.o. täglich erhöht werden.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 365	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Maximal: Trazodon Tag 1 bis 7: 100 mg p.o. täglich Tag 8 bis 14: 200 mg p.o. täglich Ab Tag 15: 200 bis 400 mg p.o. täglich	Maximal: Trazodon 365	Maximal: Trazodon 1
Kombination mit einem zweiten AD				
Mianserin	s.o.	Anfangsdosis: 30 mg p.o. täglich Die Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt zwischen 30 und 90 mg p.o. täglich (ggf. aufgeteilt auf bis zu 3 Einnahmen pro Tag)	365	1
Mirtazapin		Anfangsdosis: 15 bis 30 mg p.o. täglich Die wirksame Tagesdosis beträgt im Regelfall zwischen 15 und 45 mg p.o. täglich	365	1
Trazodon		Erwachsene: Tag 1 bis 7: 100 mg p.o. täglich Tag 8 bis 14: 200 mg p.o. täglich Ab Tag 15: 200 bis 400 mg p.o. täglich Ältere Patienten: Anfangsdosis: 100 mg p.o. täglich Diese Dosis kann unter Überwachung schrittweise gesteigert werden. Tagesdosen von 300 mg werden wahrscheinlich nicht überschritten.	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zzgl. AD		<u>Minimal:</u> <u>Imipramin (ältere Patienten)</u> Kontinuierlich Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Bei Bedarf kann die Dosis innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg p.o. täglich erhöht werden.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 365	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 1
		<u>Maximal:</u> <u>Milnacipran</u> Kontinuierlich 100 mg p.o. täglich aufgeteilt auf 2 Einnahmen zu je 50 mg morgens und abends	<u>Maximal: Milnacipran</u> 365	<u>Maximal: Milnacipran</u> 1
Elektrokonvulsive Therapie				
Elektrokonvulsive Therapie	s.o.	<u>Erstbehandlung:</u> 8-12 Sitzungen im Abstand weniger Tage, vollstationäre Behandlung	<u>Erstbehandlung:</u> 8-12 Behandlungen	<u>Erstbehandlung:</u> 1
		<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 1-4 Wochen über mindestens 6 Monate, vollstationäre Behandlung	<u>Erhaltungstherapie:</u> Patientenindividuell unterschiedlich	<u>Erhaltungstherapie:</u> 1
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse				
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse	s.o.	<u>Minimal:</u> <u>Imipramin (ältere Patienten)</u> Kontinuierlich Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Bei Bedarf kann die Dosis innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg p.o. täglich erhöht werden.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 365	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<p>Maximal: Tranvlycypromin</p> <p>Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich</p> <p>Die Anfangsdosis kann in Abhängigkeit von Wirkung und Verträglichkeit pro Woche um 10 mg/Tag gesteigert werden. Die übliche effektive Dosis beträgt 20 bis 40 mg/Tag</p>	<p>Maximal: Tranvlycypromin</p> <p>365</p>	<p>Maximal: Tranvlycypromin</p> <p>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>Abkürzungen: AD: Antidepressivum; bzw.: beziehungsweise; max.: maximal; mg: Milligramm; mmol: Millimol; p.o.: peroral; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; XR: extended release</p> <p>Quellen: (1-14)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus von Esketamin

Aufgrund der im Folgenden aufgeführten Variabilität im Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer ist kein eindeutiger Verbrauch zu benennen. Daher wird der Verbrauch für Esketamin als patientenindividuell dargestellt.

Die Fachinformation (1) enthält folgende Angabe zur Dauer der Behandlung, welche im Weiteren als Grundlage für Berechnung der Therapiekosten zugrunde gelegt wird: Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden. Nach Eintritt einer Besserung der Symptome der Depression wird empfohlen, die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten fortzusetzen (1).

Somit wird laut Fachinformation von Esketamin für die Behandlung von Patienten mit TRD empfohlen, Esketamin für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Eintritt einer Verbesserung der Symptome der Depression einzusetzen. Nach den sechs Monaten soll der

weitere Behandlungsbedarf überprüft werden. Entsprechend der Fachinformation wird von einer Therapiedauer mit Esketamin von sieben Monaten, d. h. 30 Wochen, ausgegangen (1).

Die Behandlung mit Esketamin erfolgt patientenindividuell unterschiedlich: Gemäß Fachinformation ist Esketamin bei unter 65-Jährigen nach einer Einmalgabe von 56 mg in Woche 1 bis 4 zweimal wöchentlich mit einer Dosis von 56 mg oder 84 mg einzunehmen. In der Erhaltungsphase in Woche 5 bis 8 erfolgt die Gabe einmal wöchentlich mit 56 mg oder 84 mg. Ab Woche 9 mit 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich. Bei gleich und über 65-Jährigen erfolgt die Behandlung in der Induktionsphase nach einer Initialdosis von 28 mg zweimal wöchentlich mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg. In der Erhaltungsphase von Woche 5 bis Woche 8 erfolgt die Gabe einmal wöchentlich mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg, ab Woche 9 mit 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich (1).

Für die Dauer der Behandlung von 30 Wochen bzw. 213 Tagen ergeben sich 23 Behandlungen (alle zwei Wochen in der Erhaltungsphase ab Woche 9) bis 34 Behandlungen (wöchentlich in der Erhaltungsphase ab Woche 9).

Esketamin wird zusätzlich zu einem SSRI oder einem SNRI verabreicht (1). Für die Darstellung von Esketamin zusammen mit einem SSRI oder einem SNRI wird jeweils beispielhaft der kostengünstigste der SSRI (Escitalopram) bzw. SNRI (Venlafaxin) betrachtet und in Tabelle 3-11 dargestellt.

Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)

Angaben zum Behandlungsmodus von Escitalopram

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Escitalopram basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Cipralox[®]. Entsprechend der Dosisempfehlung in der Fachinformation (2) wird Escitalopram als Einzeldosis von 10 mg pro Tag eingenommen. Abhängig vom individuellen Ansprechen kann die Dosis auf maximal 20 mg pro Tag erhöht werden. Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Dosis 5 mg pro Tag. Abhängig vom individuellen Ansprechen kann die Dosis auf 10 mg pro Tag 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. Im Folgenden wird mit einer Behandlungsdauer von 7 Monaten bzw. 213 Tagen, analog zu Esketamin gerechnet. Für die Dauer der Behandlung von 231 Tagen ergeben sich 231 Behandlungen.

Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)

Angaben zum Behandlungsmodus von Venlafaxin

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Venlafaxin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Venlafaxin-neuraxpharm. Gemäß Fachinformation (3) wird für den Behandlungsmodus von Venlafaxin eine Anfangsdosis von 75 mg einmal täglich vorgesehen. Bei Patienten, die nicht auf die

Anfangsdosis von 75 mg täglich ansprechen, kann die Dosis bis zu einer maximalen Dosis von 375 mg täglich erhöht werden. Für ältere Patienten ist keine abweichende Dosierung vorgesehen.

Die Patienten sollten über einen ausreichend langen Zeitraum, gewöhnlich über mehrere Monate oder länger, behandelt werden. Nach der Remission sollte die antidepressive medikamentöse Behandlung über mindestens 6 Monate fortgesetzt werden (3). Im Folgenden wird mit einer Behandlungsdauer von 7 Monaten bzw. 213 Tagen, analog zu Esketamin gerechnet. Für die Dauer der Behandlung von 231 Tagen ergeben sich 231 Behandlungen.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorliegend eine Behandlungsdauer von einem Jahr, also 365 Tagen, angenommen.

Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR

Gemäß NVL sollten Patienten, die nicht auf eine Monotherapie mit AD ansprechen, eine Augmentation von AD mit dem Antipsychotikum Quetiapin in verhältnismäßig niedrigen Dosierungen oder ein Versuch zur Augmentation mit Lithium angeboten werden (13).

Angaben zum Behandlungsmodus von Lithium

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Lithium basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Quinolum® retard. Lithium ist unter anderem indiziert zur Behandlung bei bestimmten akuten Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von AD, bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie und ggf. in Kombination mit AD (4).

Die Behandlung mit Lithium erfolgt mit einer Dosierung von anfänglich etwa 12 mmol Lithium (entsprechend 1 Retardtablette) danach sollte die Tagesdosis auf etwa 18 bis 36 mmol Lithium in Abhängigkeit von Serumlithiumspiegel und therapeutischem Effekt gesteigert werden. Die Therapie mit Lithium wird täglich durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (4).

Angaben zum Behandlungsmodus von Quetiapin XR

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Quetiapin XR basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Quentiax® retard. Quetiapin XR ist unter anderem indiziert für die Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem AD angesprochen haben (5).

Die Behandlung mit Quetiapin XR erfolgt mit einer Dosierung von 50 mg am 1. und 2. Tag, 150 mg am 3. und 4. Tag und 150 bis 300 mg an den Folgetagen. Die Therapie mit Quetiapin XR wird täglich durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient. Ältere Patienten werden mit einer Dosierung von 50 mg an Tag 1 bis 3, 100 mg an Tag 4 bis 7 und 150 mg ab Tag 8 behandelt, eine Steigerung der Dosis auf bis zu 300 mg täglich ist möglich, sollte jedoch nicht vor dem 22. Behandlungstag erfolgen (5).

Angaben zum Behandlungsmodus des zuzüglichen AD

Zur Auswahl an AD, die zusätzlich zu Quetiapin bzw. Lithium gegeben werden, stehen Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Trimipramin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Moclobemid, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Mianserin, Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin, Tianeptin und Trazodon. Vorliegend wird für die Augmentation mit Lithium und Quetiapin XR aus Übersichtlichkeitsgründen die Kostenspanne des kostengünstigsten und teuersten AD dargestellt. Diese bilden sich aus den AD Imipramin für ältere Patienten als unteres Ende der Kostenspanne und Trazodon als oberes Ende der Kostenspanne.

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Imipramin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Imipramin-neuraxpharm. Imipramin ist unter anderem indiziert für die Behandlung von depressiven Syndromen (6).

Die Behandlung mit Imipramin bei älteren Patienten erfolgt mit einer anfänglichen Dosierung von 10 mg Imipraminhydrochlorid, die bei Bedarf innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg erhöht werden kann. Die Therapie mit Imipramin wird täglich durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (6).

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Trazodon basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Trazodon-neuraxpharm. Trazodon ist indiziert für depressive Erkrankungen (7).

Die Behandlung mit Trazodon erfolgt mit einer Dosierung von täglich 100 mg Trazodonhydrochlorid in Woche 1, 200 mg in Woche 2 und 200 bis 400 mg in den Folgewochen. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (7).

Kombination mit einem zweiten AD

Gemäß NVL Unipolare Depression Version 3.0 sollten Patienten, die nicht auf eine Monotherapie mit AD ansprechen, eine Kombination mit einem SSRI, SNRI oder TZA einerseits mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits angeboten bekommen (13).

Angaben zum Behandlungsmodus von Mianserin

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Mianserin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Mianserin-neuraxpharm. Mianserin ist indiziert für depressive Störungen (8).

Die Behandlung mit Mianserin erfolgt mit einer anfänglichen Dosierung von 30 mg Mianserinhydrochlorid täglich und einer Erhaltungsdosis von 30 bis 90 mg täglich. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (8).

Angaben zum Behandlungsmodus von Mirtazapin

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Mirtazapin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Mirtazapin AbZ. Mirtazapin

ist indiziert für die Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen (9).

Die Behandlung mit Mirtazapin erfolgt mit einer Anfangsdosis von 15 oder 30 mg täglich und einer wirksamen Tagesdosis zwischen 15 und 45 mg. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (9).

Angaben zum Behandlungsmodus von Trazodon

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Trazodon basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Trazodon-neuraxpharm. Trazodon ist indiziert für die Behandlung von depressiven Erkrankungen (7).

Die Behandlung mit Trazodon erfolgt mit einer Dosierung von 100 mg Trazodonhydrochlorid täglich in Woche 1, gefolgt von 200 mg in Woche 2 und 200 bis 400 mg in den Folgewochen. Für sehr alte und geschwächte Patienten wird eine Anfangsdosierung von 100 mg pro Tag empfohlen, die gesteigert werden kann. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (7).

Angaben zum Behandlungsmodus des zuzüglichen AD

Zur Auswahl für die Kombination mit einem zweiten AD stehen für die SSRI, SNRI bzw. TZA Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran und Tianeptin. Vorliegend wird aus Übersichtlichkeitsgründen die Kostenspanne des kostengünstigsten und des teuersten AD dargestellt. Diese bilden sich aus den AD Imipramin für ältere Patienten als unteres Ende der Kostenspanne und Milnacipran als oberes Ende der Kostenspanne.

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Imipramin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Imipramin-neuraxpharm. Imipramin ist unter anderem indiziert für die Behandlung von depressiven Syndromen (6).

Die Behandlung mit Imipramin erfolgt bei älteren Patienten mit einer anfänglichen Dosierung von 10 mg Imipraminhydrochlorid, die bei Bedarf innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg erhöht werden kann. Die Therapie mit Imipramin wird täglich durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (6).

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Milnacipran basieren auf der entsprechenden Fachinformation von MILNAnetraX[®]. Milnacipran ist indiziert für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen (10).

Die Behandlung mit Milnacipran erfolgt mit einer Dosierung von 100 mg Milnacipranhydrochlorid täglich, die auf zwei Einnahmen à 50 mg pro Tag verteilt wird. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (10).

Elektrokonvulsive Therapie (EKT)

Für die EKT wurde 2020 ein bewertetes bundeseinheitliches Zusatzentgelt eingeführt. Für die Erstbehandlung wurden gemäß NVL 8-12 Sitzungen pro Patient im Abstand von einigen Tagen im Rahmen einer einmaligen stationären Behandlung angenommen (13). Die Behandlung der EKT geht zusätzlich mit einer PEPP-Pauschale (PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen) für den Krankenhausaufenthalt einher. Zusätzlich ist an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass das Rezidivrisiko bei einer erfolgreichen Behandlung mit EKT bei schwer und chronisch kranken Patienten sehr hoch ist. Eine Erhaltungstherapie ist somit indiziert, da durch sie das Rückfallrisiko einer EKT-Behandlung erheblich reduziert wird (13, 15). Dabei erfolgt die Erhaltungsbildung bei der EKT patientenindividuell unterschiedlich (13). In der vorhergehenden Version der NVL wurden die Sitzungen der Erhaltungstherapie mit sukzessiven größer werdenden Abständen (1 bis 4 Wochen) über mindestens 6 Monate angesetzt (12, 15-18). Patienten werden für die EKT-Behandlung jeweils für zwei Tage stationär aufgenommen (14).

Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse

Zur Auswahl für den Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse stehen Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Trimipramin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Moclobemid, Tranylcypromin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Mianserin, Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin, Tianeptin und Trazodon. Vorliegend wird aus Übersichtlichkeitsgründen für den Wechsel der antidepressiven Monotherapie die Kostenspanne des kostengünstigsten und des teuersten AD dargestellt. Diese bilden sich aus den AD Imipramin für ältere Patienten als unteres Ende der Kostenspanne und Tranylcypromin als oberes Ende der Kostenspanne.

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Imipramin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Imipramin-neuraxpharm. Imipramin ist unter anderem indiziert für die Behandlung von depressiven Syndromen (6).

Die Behandlung mit Imipramin erfolgt bei älteren Patienten mit einer anfänglichen Dosierung von 10 mg Imipraminhydrochlorid, die bei Bedarf innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg erhöht werden kann. Die Therapie mit Imipramin wird täglich durchgeführt. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (6).

Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der Anwendung von Tranylcypromin basieren auf der entsprechenden Fachinformation von Tranylcypromin neuraxpharm. Tranylcypromin ist indiziert für die Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression) und sollte als Reserveantidepressivum angewandt werden, wenn eine adäquate Therapie mit zwei antidepressiven Standardwirkstoffen keinen ausreichenden Erfolg gebracht hat oder solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind bzw. vom Patienten nicht vertragen werden (11).

Die Behandlung mit Tranylcypromin erfolgt mit einer anfänglichen Dosierung von 10 mg täglich, die in Abhängigkeit der Wirkung und Verträglichkeit wöchentlich um 10 mg pro Tag

gesteigert werden kann. Die übliche tägliche Dosis beträgt zwischen 20 und 40 mg täglich. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungstage pro Patient (11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)			
Esketamin	Spravato®, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Minimal: Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 28 mg Woche 5-8: Einmal wöchentlich 28 mg Ab Woche 9: Alle 2 Wochen 28 mg	Minimal: 23
		Maximal: Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 84 mg Woche 5-8: Einmal wöchentlich 84 mg Ab Woche 9: Einmal wöchentlich 84 mg	Maximal: 34
Escitalopram		Minimal: 5 mg täglich an 213 Tagen	Minimal: 213
		Maximal: 10 mg täglich über die ersten Wochen, die auf 20 mg täglich erhöht werden an 213 Tagen	Maximal: 213
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)			
Esketamin	Spravato®, in Kombination mit einem	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Venlafaxin	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	Minimal: Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 28 mg Woche 5-8: Einmal wöchentlich 28 mg Ab Woche 9: Alle 2 Wochen 28 mg	Minimal: 23
		Maximal: Woche 1-4: Zweimal wöchentlich 84 mg Woche 5-8: Einmal wöchentlich 84 mg Ab Woche 9: Einmal wöchentlich 84 mg	Maximal: 34
		Minimal: 75 mg täglich an 213 Tagen	Minimal: 213
		Maximal: 75 mg täglich über die ersten Wochen die auf 375 mg täglich erhöht werden an 213 Tagen	Maximal: 213
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR			
Lithium	s.o.	Kontinuierlich Etwa 12 mmol p.o. täglich, die auf etwa 18 mmol bis 36 mmol p.o. täglich erhöht werden (ggf. aufgeteilt auf 2 Einnahmen pro Tag)	365
Quetiapin XR		Kontinuierlich Erwachsene: Tag 1 und 2: 50 mg p.o. täglich Tag 3 und 4: 150 mg p.o. täglich Ab Tag 5: 150 bis 300 mg p.o. täglich Ältere Patienten: Tag 1 bis 3: 50 mg Tag 4 bis 7: 100 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Ab Tag 8: 150 mg Ggf. ab Tag 22: 300 mg	
Zzgl. AD		<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> Kontinuierlich Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Bei Bedarf kann die Dosis innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg p.o. täglich erhöht werden.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 365
		<u>Maximal: Trazodon</u> Tag 1 bis 7: 100 mg p.o. täglich Tag 8 bis 14: 200 mg p.o. täglich Ab Tag 15: 200 bis 400 mg p.o. täglich	<u>Maximal: Trazodon</u> 365
Kombination mit einem zweiten AD			
Mianserin	s.o.	Anfangsdosis: 30 mg p.o. täglich Die Erhaltungsdosis für Erwachsene liegt zwischen 30 und 90 mg p.o. täglich (ggf. aufgeteilt auf bis zu 3 Einnahmen pro Tag)	365
Mirtazapin		Anfangsdosis: 15 bis 30 mg p.o. täglich Die wirksame Tagesdosis beträgt im Regelfall zwischen 15 und 45 mg p.o. täglich	365
Trazodon		<u>Erwachsene:</u> Tag 1 bis 7: 100 mg p.o. täglich Tag 8 bis 14: 200 mg p.o. täglich Ab Tag 15: 200 bis 400 mg p.o. täglich <u>Ältere Patienten:</u>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		Anfangsdosis: 100 mg p.o. täglich Diese Dosis kann unter Überwachung schrittweise gesteigert werden. Tagesdosen von 300 mg werden wahrscheinlich nicht überschritten.	
Zzgl. AD		<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> Kontinuierlich Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Bei Bedarf kann die Dosis innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg p.o. täglich erhöht werden.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 365
		<u>Maximal: Milnacipran</u> Kontinuierlich 100 mg p.o. täglich aufgeteilt auf 2 Einnahmen zu 50 mg morgens und abends	<u>Maximal: Milnacipran</u> 365
Elektrokonvulsive Therapie			
Elektrokonvulsive Therapie	s.o.	<u>Erstbehandlung:</u> 8-12 Sitzungen im Abstand weniger Tage, vollstationäre Behandlung á 2 Tage	<u>Erstbehandlung:</u> 8-12 Sitzungen
		<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 1-4 Wochen über mindestens 6 Monate, vollstationäre Behandlung á 2 Tage	<u>Erhaltungstherapie:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
			Mindestens 8-12 Sitzungen und 16-24 Tage stationärer Aufenthalt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse			
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse	s.o.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> Kontinuierlich Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Bei Bedarf kann die Dosis innerhalb von 10 Tagen auf 30 bis 50 mg p.o. täglich erhöht werden.	<u>Minimal: Imipramin (ältere Patienten)</u> 365
		<u>Maximal: Tranlycypromin</u> Anfangsdosis: 10 mg p.o. täglich Die Anfangsdosis kann in Abhängigkeit von Wirkung und Verträglichkeit pro Woche um 10 mg/Tag gesteigert werden. Die übliche effektive Dosis beträgt 20 bis 40 mg/Tag	<u>Maximal: Tranlycypromin</u> 365
<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>Abkürzungen: AD: Antidepressivum; bzw.: beziehungsweise; mg: Milligramm; mmol: Millimol; p.o.: peroral; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; z. B.: zum Beispiel</p> <p>Quellen: (1-14)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)				
Esketamin	Spravato [®] , in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Minimal: 23	Minimal: 1x28 mg Esketamin → 28 mg (1x 28 mg Nasenspray)	Minimal: Woche 1-4: 8x 1 Nasenspray à 28 mg; Woche 5-8: 4x 1 Nasenspray à 28 mg; Ab Woche 9: 11x 1 Nasenspray à 28 mg; Gesamtverbrauch= 23 Nasenspray à 28 mg 23 x 28 mg = 644 mg
		Maximal: 34	Maximal: 3x28 mg Esketamin → 84 mg (3x 28 mg Nasenspray)	Maximal: Woche 1-4: 8x 3 Nasenspray à 28 mg; Woche 5-8: 4x 3 Nasenspray à 28 mg; Ab Woche 9: 22x 3 Nasenspray à 28 mg; Gesamtverbrauch= 102 Nasenspray à 28 mg 102 x 28 mg = 2.856 mg
Escitalopram		Minimal: 213	Minimal: 1x5 mg Escitalopram → 5 mg (1x 5 mg Tbl.)	Minimal: Tag 1-213: 213x 1 Tbl. à 5 mg Gesamtverbrauch= 213 Tbl. à 5 mg 213 x 5 mg = 1.065 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)
		Maximal: 213	Maximal: 1x20 mg Escitalopram →20 mg (1x 20 mg Tbl.)	Maximal: Tag 1-30: 30x 1 Tbl. à 10 mg Tag 31-213: 183x 1 Tbl. à 20 mg Gesamtverbrauch= 30 Tbl. à 10 mg + 183 Tbl. à 20 mg 30 x 10 mg +183 x 20 mg = 3.960 mg
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)				
Esketamin	Spravato [®] , in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
		Minimal: 23	Minimal: 1x28 mg Esketamin → 28 mg (1x 28 mg Nasenspray)	Minimal: Woche 1-4: 8x 1 Nasenspray à 28 mg; Woche 5-8: 4x 1 Nasenspray à 28 mg; Ab Woche 9: 11x 1 Nasenspray à 28 mg; Gesamtverbrauch= 23 Nasenspray à 28 mg 23 x 28 mg = 644 mg
		Maximal: 34	Maximal: 3x28 mg Esketamin → 84 mg (3x 28 mg Nasenspray)	Maximal: Woche 1-4: 8x 3 Nasenspray à 28 mg; Woche 5-8: 4x 3 Nasenspray à 28 mg; Ab Woche 9: 22x 3 Nasenspray à 28 mg; Gesamtverbrauch= 102 Nasenspray à 28 mg 102 x 28 mg = 2.856 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)
Venlafaxin		Minimal: 213	Minimal: 1x75 mg Venlafaxin →75 mg (1x 75 mg Tbl.)	Minimal: Tag 1-213: 213x 1 Tbl. à 75 mg Gesamtverbrauch = 213 Tbl. à 75 mg 213 x 75 mg = 15.975 mg
		Maximal: 213	Maximal: 1x 75 mg + 1x 300 mg Venlafaxin →375 mg (1x 75 mg + 1x 300 mg Tbl.)	Maximal: Tag 1-30: 30x 1 Tbl. à 75 mg Tag 31-213: 183x (1 Tbl. à 75 mg + 1 Tbl. à 300 mg) Gesamtverbrauch = 213 Tbl. à 75 mg + 183 Tbl. à 300 mg 213 x 75 mg + 183 x 300 mg = 70.875 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR				
Lithium	s.o.	365	<u>Tag 1 bis 30:</u> 1x 12,2 mmol (1x 12,2 mmol Tbl.)	
			Minimal: <u>Ab Tag 31:</u> 1x 18,3 mmol (1,5x 12,2 mmol Tbl.)	Minimal: Tag 1 bis 30: 30x 1 Tbl. à 12,2 mmol Tag 31 bis 365: 335x 1,5 Tbl. à 12,2 mmol Gesamtverbrauch = 533 Tbl. à 12,2 mmol 533x 12,2 mmol = 6.502,6 mmol

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)
			Maximal: <u>Ab Tag 31:</u> 1x 36,6 mmol (3x 12,2 mmol Tbl.)	Maximal: Tag 1 bis 30: 30x 1 Tbl. à 12,2 mmol Tag 31 bis 365: 335x 3 Tbl. à 12,2 mmol Gesamtverbrauch = 1.035,0 Tbl. à 12,2 mmol 1.035,0x 12,2 mmol = 12.627,0 mmol
Quetiapin XR		365	Minimal (Ältere Patienten): <u>Tag 1 bis 3:</u> 1x 50 mg (1x 50 mg Tbl.) <u>Tag 4 bis 7:</u> 1x 100 mg (1x 100 mg Tbl.) <u>Ab Tag 8:</u> 1x 150 mg (1x 150 mg Tbl.)	Minimal (Ältere Patienten): Tag 1 bis 3: 3x 1 Tbl. à 50 mg Tag 4 bis 7: 4x 1 Tbl. à 100 mg Tag 8 bis 365: 358x 1 Tbl. à 150 mg Gesamtverbrauch = 3 Tbl. à 50 mg + 4 Tbl. à 100 mg + 358 Tbl. à 150 mg 3 x 50 mg + 4 x 100 mg + 358 x 150 mg = 54.250,0 mg
			Maximal (Erwachsene): <u>Tag 1 und 2:</u> 1x 50 mg (1x 50 mg Tbl.) <u>Tag 3 und 4:</u> 1x 150 mg (1x 150 mg Tbl.) <u>Ab Tag 5:</u> 1x 300 mg (1x 300 mg Tbl.)	Maximal (Erwachsene): Tag 1 und 2: 2x 1 Tbl. à 50 mg Tag 3 und 4: 2x 1 Tbl. à 150 mg Tag 5 bis 365: 361x 1 Tbl. à 300 mg Gesamtverbrauch = 2 Tbl. à 50 mg + 2 Tbl. à 150 mg + 361 Tbl. à 300 mg 2 x 50 mg + 2 x 150 mg + 361 x 300 mg = 108.700,0 mg
Zzgl. AD		365	Minimal: Imipramin	Minimal: Imipramin (ältere Patienten): 365x 1 Tbl. à 10 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)
			(Ältere Patienten) 1x 10 mg (1x 10 mg Tbl.)	Gesamtverbrauch = 365x 1 Tbl. à 10 mg 365 x 10 mg = 3.650,0 mg
		365	Maximal: Trazodon <u>Tag 1 bis 7:</u> 1x 100 mg (1x 100 mg Tbl.) <u>Tag 8 bis 14:</u> 1x 200 mg (2x 100 mg Tbl.) <u>Ab Tag 15:</u> 1x 400 mg (4x 100 mg Tbl.)	Maximal: Trazodon Tag 1 bis 7: 7x 1 Tbl. à 100 mg Tag 8 bis 14: 7x 2 Tbl. à 100 mg Tag 15 bis 365: 351x 4 Tbl. à 100 mg Gesamtverbrauch = 1.425x 1 Tbl. à 100 mg 1.425x 100 mg = 142.500,0 mg
Kombination mit einem zweiten AD				
Mianserin	s.o.	365	Minimal: 1x 30 mg (1x 30 mg Tbl.)	Minimal: Tag 1-365: 365x 1 Tbl. à 30 mg Gesamtverbrauch= 365 Tbl. à 30 mg 365 x 30 mg = 10.950,0 mg
			Maximal: <u>Tag 1 bis 30:</u> 1x 30 mg (1x 30 mg Tbl.) <u>Ab Tag 31:</u> 1x 90 mg (1x 30 mg Tbl. + 1x 60 mg Tbl.)	Maximal: Tag 1-30: 30x 1 Tbl. à 30 mg Tag 31-365: 335x (1 Tbl. à 30 mg + 1 Tbl. à 60 mg) Gesamtverbrauch= 365 Tbl. à 30 mg + 335 Tbl. à 60 mg 365x 30 mg +335 x 60 mg = 31.050,0 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)
Mirtazapin		365	Minimal: 1x 15 mg (1x 15 mg Tbl.)	Minimal: Tag 1 bis 365: 365x 1 Tbl. à 15 mg Gesamtverbrauch: 365 Tbl. à 15 mg 365 x 15 mg = 5.475,0 mg
			Maximal: <u>Tag 1 bis 30:</u> 1x 30 mg (1x 30 mg Tbl.) <u>Ab Tag 31:</u> 1x 45 mg (1x 45 mg Tbl.)	Maximal: Tag 1 bis 30: 30x 1 Tbl. à 30 mg Tag 31 bis 365: 335x 1 Tbl. à 45 mg Gesamtverbrauch: 30 Tbl. à 30 mg + 335 Tbl. à 45 mg 30 x 30 mg + 335 x 45 mg = 15.975,0 mg
Trazodon		365	Minimal (ältere Patienten): 1x 100 mg (1x 100 mg Tbl.)	Minimal: Tag 1 bis 365: 365x 1 Tbl. à 100 mg Gesamtverbrauch: 365 Tbl. à 100 mg 365 x 100 mg = 36.500,0 mg
			Maximal: <u>Tag 1 bis 7:</u> 1x 100 mg (1x 100 mg Tbl.) <u>Tag 8 bis 14:</u> 1x 200 mg (2x 100 mg Tbl.) <u>Ab Tag 15:</u> 1x 400 mg (4x 100 mg Tbl.)	Maximal: Tag 1 bis 7: 7x 1 Tbl. à 100 mg Tag 8 bis 14: 7x 2 Tbl. à 100 mg Tag 15 bis 365: 351x 4 Tbl. à 100 mg Gesamtverbrauch = 1.425x 1 Tbl. à 100 mg 1.425x 100 mg = 142.500,0 mg
Zzgl. AD		365	Minimal: Imipramin (Ältere Patienten)	Minimal: Imipramin (ältere Patienten): 365x 1 Tbl. à 10 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)
			1x 10 mg (1x 10 mg Tbl.)	Gesamtverbrauch = 365x 1 Tbl. à 10 mg 365 x 10 mg = 3.650,0 mg
		365	Maximal: Milnacipran 2x 50 mg (2x 50 mg Kapsel)	Maximal: Milnacipran 365x 2 Tbl. à 50 mg Gesamtverbrauch = 365x 2 Tbl. à 50 mg 730x 50 mg = 36.500,0 mg
Elektrokonvulsive Therapie				
Elektrokonvulsive Therapie	s.o.	<u>Erstbehandlung:</u> 8-12 Sitzungen im Abstand weniger Tage, vollstationäre Behandlung á 2 Tage	Nicht zutreffend	<u>Erstbehandlung:</u> 8-12 Sitzungen
		<u>Erhaltungstherapie:</u> Alle 1-4 Wochen über mindestens 6 Monate, vollstationäre Behandlung á 2 Tage		<u>Erhaltungstherapie:</u> Patientenindividuell unterschiedlich
				<u>PEPP-Pauschale:</u> Mindestens 16-24 Tage vollstationäre Behandlung
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse				
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse	s.o.	365	Minimal: Imipramin (Ältere Patienten) 1x 10 mg (1x 10 mg Tbl.)	Minimal: Imipramin (ältere Patienten): 365x 1 Tbl. à 10 mg Gesamtverbrauch = 365x 1 Tbl. à 10 mg 365 x 10 mg = 3.650,0 mg

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)
		365	Maximal: Tranlycypromin <u>Tag 1 bis 7:</u> 10 mg (1x 10 mg Tbl.) <u>Tag 8 bis 14:</u> 20 mg (1x 20 mg Tbl.) <u>Tag 15 bis 21:</u> 30 mg (1x 10 mg Tbl. + 1x 20 mg Tbl.) <u>Ab Tag 22:</u> 40 mg (1x 40 mg Tbl.)	Maximal: Tranlycypromin Tag 1 bis 7: 7x 1 Tbl. à 10 mg Tag 8 bis 14: 7x 1 Tbl. à 20 mg Tag 15 bis 21: 7x (1 Tbl. à 10 mg + 1 Tbl. à 20 mg) Tag 22 bis 365: 344x 1 Tbl. à 40 mg Gesamtverbrauch: 14x 1 Tbl. à 14 mg + 14x 1 Tbl. à 20 mg + 344x 1 Tbl. à 40 mg 14x 10 mg + 14x 20 mg + 344x 40 mg = 14.180,0 mg
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; bzw.: beziehungsweise; mg: Milligramm; PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen; mmol: Millimol; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; Tbl.: Tablette Quellen: (1-14)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Berechnungsmethode für den Jahresverbrauch

Unter Verwendung der Angaben in den Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und zugrunde liegender Behandlungsdauer wurden der Verbrauch pro Gabe sowie der minimale und maximale Jahresverbrauch errechnet. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2023) entnommen (19).

Der minimale und maximale Jahresverbrauch wurde als Spanne in Form von notwendigen Sprays bzw. Tbl. in der der Darreichungsform typischen Einheit (z. B. Milligramm) angegeben. Dabei wurde spray- bzw. tablettengenau gerechnet. Aufgrund der sehr variablen Behandlungsregime der einzelnen medikamentösen Therapien wurde auf eine

Mittelwertbildung verzichtet und stattdessen eine Kostenspanne unter Darstellung der kostengünstigsten bzw. teuersten Präparate angegeben.

Falls der für den jeweiligen Wirkstoff verfügbaren Fachinformation keine genauen Angaben zur Dosissteigerung zu entnehmen waren, jedoch eine Dosissteigerung laut Fachinformation vorgesehen bzw. möglich ist, wurde von einer Initialphase von einem Monat (30 Tagen) ausgegangen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs von Esketamin:

Da sowohl der Behandlungsmodus als auch die Behandlungsdauer nicht einheitlich bestimmt werden kann, werden die Kosten als patientenindividuell angegeben. Entsprechend der Angaben der Fachinformation (1) wird Esketamin bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit AD nicht angesprochen haben, folgendermaßen verabreicht:

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

Daraus ergibt sich eine Minimal-Dosis von 28 mg, für die je Behandlungstag 1 Spray je 28 mg einzusetzen ist. Sowie eine Maximal-Dosis von 84 mg, für die je Behandlungstag 3 Sprays zu je 28 mg einzusetzen sind. Die hier zugrunde liegende kostengünstigste Packung enthält jeweils 12 Sprays.

Als minimaler Jahresverbrauch werden pro Patient 23 Sprays mit 28 mg und somit insgesamt 644 mg angenommen (Woche 1 bis 4: 8 x 1 Nasenspray à 28 mg; Woche 5 bis 8: 4 x 1 Nasenspray à 28 mg; Ab Woche 9: 11 x 1 Nasenspray à 28 mg).

Als maximaler Jahresverbrauch werden pro Patient 102 Sprays mit 28 mg und somit insgesamt 2.856 mg angenommen (Woche 1 bis 4: 8 x 3 Nasenspray à 28 mg; Woche 5 bis 8: 4 x 3 Nasenspray à 28 mg; Ab Woche 9: 22 x 3 Nasenspray à 28 mg).

Für die Kombinationspartner von Esketamin wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Zur Kostenberechnung wurde nachfolgend ebenfalls die kostengünstigste Packung herangezogen.

Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)

Escitalopram wird laut Fachinformation (2) in einer Dosierung von minimal 5 mg am Tag verabreicht. Bei 213 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit minimal 1.065 mg pro Patient verbraucht ($213 \times 5 \text{ mg} = 1.065 \text{ mg}$). In der maximalen Dosierung wird in der Anfangsphase, angenommen 30 Tage, 10 mg pro Tag verabreicht. Anschließend wird auf 20 mg pro Tag erhöht. Bei 213 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit maximal 3.960 mg pro Patient verbraucht ($30 \times 10 \text{ mg} + 183 \times 20 \text{ mg} = 3.960 \text{ mg}$).

Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)

Venlafaxin wird laut Fachinformation (3) in einer Dosierung von minimal 75 mg am Tag verabreicht. Bei 213 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit minimal 15.975 mg pro Patient verbraucht ($213 \times 75 \text{ mg} = 15.975 \text{ mg}$). In der maximalen Dosierung wird in der Anfangsphase, angenommen 30 Tage, 75 mg pro Tag verabreicht. Anschließend wird auf 375 mg pro Tag erhöht. Bei 213 Behandlungstagen in Kombination mit Esketamin werden somit maximal 70.875 mg pro Patient verbraucht ($30 \times 75 \text{ mg} + 183 \times 375 \text{ mg} = 70.875 \text{ mg}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR***

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs von Lithium:

Lithium: Bei 365 Behandlungstagen mit einer angenommenen Initialphase von 30 Tagen mit jeweils 12,2 mmol täglich beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Folgetherapie mit 18,3 mmol täglich insgesamt 6.502,6 mmol ($553 \times 12,2 \text{ mmol} = 6.502,6 \text{ mmol}$) gemäß Fachinformation. Der entsprechende maximale Jahresverbrauch beträgt bei einer Folgetherapie mit 36,6 mmol täglich insgesamt 12.627,0 mmol ($1.035,0 \times 12,2 \text{ mmol} = 12.627,0 \text{ mmol}$) (4).

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs von Quetiapin XR:

Quetiapin XR: Bei 365 Behandlungstagen mit jeweils 50 mg an Tag 1 bis 3, jeweils 100 mg an Tag 4 bis 7 und jeweils 150 mg ab Tag 8 der Behandlung beträgt der minimale Jahresverbrauch 54.250,0 mg ($3 \times 50 \text{ mg} + 4 \times 100 \text{ mg} + 358 \times 150 \text{ mg} = 54.250,0 \text{ mg}$) entsprechend der Angaben für den minimal möglichen Verbrauch bei älteren Patienten in der Fachinformation. Der maximale Jahresverbrauch unter Annahme des maximal möglichen Verbrauchs durch erwachsene Patienten beträgt bei einer täglichen Dosis von 50 mg an Tag 1 und 2, 150 mg an Tag 3 und 4 und 300 mg ab Tag 5 insgesamt 108.700,0 mg ($2 \times 50 \text{ mg} + 2 \times 150 \text{ mg} + 361 \times 300 \text{ mg} = 108.700,0 \text{ mg}$) (5).

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs des zuzüglichen AD:

Imipramin (ältere Patienten): Bei 365 Behandlungstagen beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 10 mg täglich insgesamt 3.650,0 mg ($365 \times 10 \text{ mg} = 3.650,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation (6).

Trazodon: Bei 365 Behandlungstagen mit jeweils 100 mg an den Tagen 1 bis 7 und jeweils 200 mg an den Tagen 8 bis 14 der Behandlung beträgt der maximale Jahresverbrauch bei einer

Folgetherapie mit 400 mg täglich insgesamt 142.500,0 mg ($1.425 \times 100 \text{ mg} = 142.500,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation (7).

Kombination mit einem zweiten AD

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs von Mianserin:

Mianserin: Bei 365 Behandlungstagen beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 30 mg täglich insgesamt 10.950,0 mg ($365 \times 30 \text{ mg} = 10.950,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation. Der entsprechende maximale Jahresverbrauch beträgt bei einer angenommenen Initialphase von 30 Tagen mit jeweils 30 mg täglich und einer Folgetherapie mit 90 mg täglich insgesamt 31.050,0 mg ($365 \times 30 \text{ mg} + 335 \times 60 \text{ mg} = 31.050,0 \text{ mg}$) (8).

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs von Mianserin:

Mirtazapin: Bei 365 Behandlungstagen beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 15 mg täglich insgesamt 5.475,0 mg ($365 \times 15 \text{ mg} = 5.475,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation. Der entsprechende maximale Jahresverbrauch beträgt bei einer angenommenen Initialphase von 30 Tagen mit jeweils 30 mg täglich und einer Folgetherapie mit 45 mg täglich insgesamt 15.975,0 mg ($30 \times 30 \text{ mg} + 335 \times 45 \text{ mg} = 15.975,0 \text{ mg}$) (9).

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs von Mianserin:

Trazodon: Bei 365 Behandlungstagen beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 100 mg täglich insgesamt 36.500,0 mg ($365 \times 100 \text{ mg} = 36.500,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation. Der entsprechende maximale Jahresverbrauch beträgt bei einer Behandlung mit jeweils 100 mg an den Tagen 1 bis 7, jeweils 200 mg an den Tagen 8 bis 14 und einer Folgetherapie mit 400 mg täglich insgesamt 142.500,0 mg ($1.425 \times 100 \text{ mg} = 142.500,0 \text{ mg}$) (7).

Angaben zur Spanne des Jahresverbrauchs des zuzüglichen AD:

Imipramin (ältere Patienten): Bei 365 Behandlungstagen beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 10 mg täglich insgesamt 3.650,0 mg ($365 \times 10 \text{ mg} = 3.650,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation (6).

Milnacipran: Bei 365 Behandlungstagen beträgt der Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 100 mg täglich insgesamt 36.500,0 mg ($365 \times 100 \text{ mg} = 36.500,0 \text{ mg}$) gemäß Fachinformation (10).

Elektrokonvulsive Therapie

Für die Erstbehandlung wurden gemäß NVL 8-12 Sitzungen pro Patient im Rahmen einer einmaligen stationären Behandlung angenommen (13). Zusätzlich ist an dieser Stelle zu berücksichtigen, dass das Rezidivrisiko bei einer erfolgreichen EKT-Behandlung bei schwer und chronisch kranken Patienten sehr hoch ist. Eine Erhaltungstherapie ist somit indiziert, da durch sie das Rückfallrisiko einer EKT-Behandlung erheblich reduziert wird (13, 15). Dabei erfolgt die EKT bei einer Erhaltungsbehandlung patientenindividuell unterschiedlich (13). In der vorhergehenden Version der NVL wurden die Sitzungen der Erhaltungstherapie mit sukzessiven größer werdenden Abständen (1 bis 4 Wochen) über mindestens 6 Monate

angesetzt (12, 15). Patienten werden für die EKT-Behandlung jeweils für zwei Tage stationär aufgenommen (14).

Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse

Imipramin (ältere Patienten): Bei 365 Behandlungstagen beträgt der minimale Jahresverbrauch bei einer Therapie mit 10 mg täglich insgesamt 3.650,0 mg (365 x 10 mg = 3.650,0 mg) gemäß Fachinformation (6).

Tranlycypromin: Bei 365 Behandlungstagen mit jeweils 10 mg an den Tagen 1 bis 7, jeweils 20 mg an den Tagen 8 bis 14 und jeweils 30 mg an den Tagen 15 bis 21 der Behandlung beträgt der maximale Jahresverbrauch bei einer Folgetherapie mit 40 mg täglich insgesamt 14.180,0 mg (14x 10 mg + 14x 20 mg + 344x 40 mg = 14.180,0 mg) gemäß Fachinformation (11).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)		
Esketamin	3.278,05 € (Spravato [®] , PZN 18222729, 28 mg, N3, 12 Nasensprays)	3.142,75 € [2,00 € ^a ; 133,30 € ^b]
Escitalopram	17,09 € (Escitalopram (FB), 5 mg, N3, 100 St., FTA)	14,63 € [2,00 € ^a ; 0,46 € ^c]

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

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
	22,22 € (Escitalopram (FB), 10 mg, N3, 100 St., FTA)	19,35 € [2,00 € ^a ; 0,87 € ^c]
	35,25 € (Escitalopram (FB), 20 mg, N3, 100 St., FTA)	31,35 € [2,00 € ^a ; 1,90 € ^c]
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)		
Esketamin	3.278,05 € (Spravato [®] , PZN 18222729, 28 mg, N3, 12 Nasensprays)	3.142,75 € [2,00 € ^a ; 133,30 € ^b]
Venlafaxin	31,40 € (Venlafaxin (FB), 75 mg, N3, 100 St., Tbl.)	27,81 € [2,00 € ^a ; 1,59 € ^c]
	63,82 € (Venlafaxin (FB), 300 mg, N3, 100 St., RET)	57,66 € [2,00 € ^a ; 4,16 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Lithium	45,64 € (QUILONUM RETARD, PZN 02524813, 12,2 mmol, N3, 100 St, RET)	28,55 € [2,00 € ^a ; 1,63 € ^b ; 2,72 € ^c ; 10,74 € ^d]
Quetiapin XR	24,70 € (Quetiapin XR (FB), 50 mg, N3, 100 St., RET)	21,64 € [2,00 € ^a ; 1,06 € ^c]
	36,30 € (Quetiapin retard (FB), 100 mg, N3, 100 St., RET)	32,32 € [2,00 € ^a ; 1,98 € ^c]
	47,30 € (Quetiapin XR (FB), 150 mg, N3, 100 St., RET)	42,45 € [2,00 € ^a ; 2,85 € ^c]
	78,43 € (Quetiapin XR (FB), 300 mg, N3, 100 St., RET)	71,12 € [2,00 € ^a ; 5,31 € ^c]
Mianserin	53,42 € (Mianserinhydrochlorid (FB), 30 mg, N3, 100 St., FTA)	48,09 € [2,00 € ^a ; 3,33 € ^c]
	94,40 € (Mianserinhydrochlorid (FB), 60 mg, N3, 100 St., FTA)	85,83 € [2,00 € ^a ; 6,57 € ^c]
Mirtazapin	25,78 € (Mirtazapin (FB), 15 mg, N3, 100 St., FTA)	22,63 € [2,00 € ^a ; 1,17 € ^c]
	44,07 € (Mirtazapin (FB), 30 mg, N3, 100 St., FTA)	39,48 € [2,00 € ^a ; 2,59 € ^c]
	64,16 € (Mirtazapin (FB), 45 mg, N3, 100 St., FTA)	57,98 € [2,00 € ^a ; 4,18 € ^c]

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
Trazodon	53,42 € (Trazodon (FB), 100 mg, N3, 100 St., Tbl.)	48,09 € [2,00 € ^a ; 3,33 € ^c]
Imipramin	13,71 € (Imipraminhydrochlorid (FB), 10 mg, N3, 100 St., FTA)	11,52 € [2,00 € ^a ; 0,19 € ^c]
Milnacipran	80,11 € (MILNACIPRAN HOLSTEN 50MG, PZN 15579460 50 mg, N3, 100 St., HKP)	74,84 € [2,00 € ^a ; 3,27 € ^b]
Tranlycypromin	114,70 € (TRANLYCYPROMIN NEURAX 10MG, PZN 17482977, 10 mg, N3, 100 St., FTA)	107,79 € [2,00 € ^a ; 4,91 € ^b]
	218,09 € (TRANLYCYPROMIN NEURAX 20MG, PZN 17482931, 20 mg, N3, 100 St., FTA)	206,28 € [2,00 € ^a ; 9,81 € ^b]
	424,95 € (TRANLYCYPROMIN NEURAX 40MG, PZN 17482894, 40 mg, N3, 100 St., FTA)	403,32 € [2,00 € ^a ; 19,63 € ^b]
Elektrokonulsive Therapie		
Elektrokonulsive Therapie	Kosten pro Sitzung: <u>Grundleistung (ZP73.01):</u> 438,96 € <u>Therapiesitzung (ZP73.02):</u> 338,50 € <u>PEPP Entgelt (Bezugsgröße 2023) für stationäre Behandlung:</u> 277,24 €	Nicht zutreffend
<p>a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a, SGB V. (seit 01.02.23: 2,00 €) b: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1, SGB V. (seit 01.01.23: 5 % bzw. 12 %) c: Rabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. d: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a Abs. 3a SGB V. e: Festbetrag</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; bzw.: beziehungsweise; FB: Festbetrag; RET: Retard-Tablette; SGB: Sozialgesetzbuch; FTA: Filmtablette; mg: Milligramm; mmol: Millimol; St.: Stück; Tbl.: Tablette; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin- Wiederaufnahmehemmer; z. B.: zum Beispiel; PZN: Pharmazentralnummer; N: Normgröße; HKP: Hartkapsel; PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen; XR: extended release</p> <p>Quellen: (19-21)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel und medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-14 genannten Präparate aller relevanten Therapien wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 01.02.2023) (19). Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 2,00 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V.

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel, den Kombinationspartnern als auch den zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete, im Verkehr befindliche und verordnungsfähige Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Bei Vorliegen eines Festbetrages wurde dieser entsprechend angegeben. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert werden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-14 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Esketamin (Spravato®)

Esketamin (Spravato®) ist in vier Packungsgrößen auf dem deutschen Markt verfügbar: In den ambulant verfügbaren Packungen Spravato® 28 mg, keine Normgröße (N) (÷), 3 Nasensprays; Spravato® 28 mg, keine N (÷), 6 Nasensprays; Spravato® 28 mg, N3, 12 Nasensprays und in der Klinikpackung (ausschließlich stationär) Spravato® 28 mg, 24 Nasensprays. Im weiteren Verlauf wird lediglich die Packung Spravato® 28 mg, N3, 12 Nasensprays zur Berechnung herangezogen, da es sich um die für die GKV kostengünstigste Packung handelt.

Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 133,30 € in Abzug gebracht.

Spravato® 28 mg (12 Stück): $3.278,05 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 133,30 \text{ €} = 3.142,75 \text{ €}$

Escitalopram (Festbetrag)

Escitalopram (Festbetrag) ist in verschiedenen Wirkstärken und Packungsgrößen erhältlich. Für die weitere Berechnung werden die N3-Packungen der Wirkstärken 5 mg, 10 mg und 20 mg herangezogen, da es sich bei ihnen um die für die GKV kostengünstigsten Packungen handelt. Für die beispielhafte Darstellung der Berechnung des Netto-AVP bei Festbeiträgen wird Escitalopram (Festbetrag) 20 mg, N3, 100 Tbl. aufgeführt:

Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %) in Höhe von 1,92 € in Abzug gebracht.

Escitalopram FB 20 mg (100 Stück): $35,25 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 1,90 \text{ €} = 31,35 \text{ €}$

Die weiteren Kombinationspartner und Wirkstoffe der zVT (ausgenommen EKT) wurden analog zu Escitalopram auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand 01.02.2023 mit einem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet (19).

Die Spanne des Jahresverbrauchs wird berechnet, indem die für die Gabe notwendigen Packungen auf Basis der benötigten Milligramm bzw. Millimol zugrunde gelegt wurden. Dabei wurde jeweils die kostengünstigste Packung gewählt. Bei Substanzen in Tbl.- bzw. Kapselform wird der Bedarf tabletten- bzw. kapselgenau berechnet und der Preis für die Einzeltablette/-kapsel durch die Formel (AVP minus gesetzliche Rabatte)/Stückzahl pro Packung berechnet. Preise wurden kaufmännisch auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Elektrokonvulsive Therapie)

Elektrokonvulsive Therapie

Für die EKT wurde ein bewertetes bundeseinheitliches Zusatzentgelt eingeführt. Dieses Entgelt besteht aus einer Grundleistung und einem Betrag pro Sitzung. Das Zusatzentgelt setzt sich zusammen aus einer Grundleistung, inkl. der 1. Sitzung von 438,96 € und je weiterer Therapiesitzung einer Vergütung von 338,50 € (21). Die minimalen EKT-Kosten für die Erstbehandlung können somit wie folgt berechnet werden: $438,96 \text{ €} + 338,50 \text{ €} \times 7 = 2.808,46 \text{ €}$, unter Annahme von 8 Sitzungen (siehe Abschnitt 3.3.1). Die maximalen EKT-Kosten für die Erstbehandlung betragen unter der Annahme von 12 Sitzungen 4.162,46 € ($438,96 \text{ €} + 338,50 \text{ €} \times 11 = 4.162,46 \text{ €}$). Für die Erhaltungstherapie fallen die Kosten je nach Behandlungsschema patientenindividuell unterschiedlich aus (vergl. Abschnitt 3.3.1). Die Behandlung der EKT geht zusätzlich mit einer PEPP-Pauschale für den Krankenhausaufenthalt einher. Für die EKT-Behandlung fallen je Sitzung Kosten für den stationären Aufenthalt von 2 Tagen, d. h. in Summe mindestens 16-24 Tage (unter ausschließlicher Berücksichtigung der Erstbehandlung) an.

Im Folgenden wird beschrieben, wie relevante PEPP-Pauschalen identifiziert wurden:

Da es im deutschen Gesundheitssystem für das Indikationsgebiet der erwachsenen Patienten mit therapieresistenter Major Depression keine eindeutige, ausschließliche ICD-10 Codierung basierend auf dem ICD-10GM Version 2023 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:

- 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).
- PA15A: Organische Störungen, amnestisches Syndrom, Alzheimer-Krankheit und sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems mit komplizierender Konstellation oder mit schwerer oder schwerster motorischer Funktionseinschränkung oder mit hoher Therapieintensität oder 1:1-Betreuung mit erhöhtem Aufwand
- PA15B: Organische Störungen, amnestisches Syndrom, Alzheimer-Krankheit und sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems mit bestimmten Demenzerkrankungen oder komplizierender Konstellation oder mit mittelschwerer motorischer Funktionseinschränkung oder Intensivbehandlung oder Alter >84 Jahre
- PA15C: Organische Störungen, amnestisches Syndrom, Alzheimer-Krankheit und sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne bestimmte Demenzerkrankungen, ohne komplizierende Konstellation, ohne Intensivbehandlung, Alter <85 Jahre
- PA98Z: Neuropsychiatrische Nebendiagnose ohne neuropsychiatrische Hauptdiagnose

Im Durchschnitt haben die oben genannten PEPP-Pauschalen bei einem stationären Aufenthalt von 2 Tagen eine Bewertungsrelation von 1,3422/Tag (21). Die Bezugsgröße von 277,24 € (2023) (20) wird mit der gemittelten Bewertungsrelation multipliziert. Für den stationären

Aufenthalt während der Erstbehandlung ergeben sich Kosten von 5.953,64 € bis 8.930,45 €, für die EKT-Erstbehandlung (Sitzungen inklusive stationärer Aufenthalt) Kosten von insgesamt 8.762,10 € bis 13.092,91 €. Für die Erhaltungstherapie fallen ebenso Kosten für die Sitzungen und den stationären Aufenthalt in Abhängigkeit der patientenindividuellen Anzahl an Sitzungen an.

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 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)				
Esketamin	Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression	-	-	-
Escitalopram		-	-	-

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

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
	angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben			
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)				
Esketamin	s.o.	-	-	-
Venlafaxin		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR				
Lithium	s.o.	-	-	-
Quetiapin XR		-	-	-
Imipramin		-	-	-
Trazodon		-	-	-
Kombination mit einem zweiten AD				
Mianserin	s.o.	-	-	-
Mirtazapin		-	-	-
Trazodon		-	-	-
Imipramin		-	-	-
Milnacipran		-	-	-
Elektrokonvulsive Therapie				
Elektrokonvulsive Therapie	s.o.	-	-	-
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse				
Imipramin	s.o.	-	-	-
Tranlycypromin		-	-	-
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; XR: extended release				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der jeweiligen Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Somit fallen auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: 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 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)			
Esketamin	Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression	-	-
Escitalopram		-	-

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
	angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben		
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)			
Esketamin	s.o.	-	-
Venlafaxin		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR			
Lithium	s.o.	-	-
Quetiapin XR		-	-
Imipramin		-	-
Trazodon		-	-
Kombination mit einem zweiten AD			
Mianserin	s.o.	-	-
Mirtazapin		-	-
Trazodon		-	-
Imipramin		-	-
Milnacipran		-	-
Elektrokonvulsive Therapie			
Elektrokonvulsive Therapie	s.o.	-	-
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse			
Imipramin	s.o.	-	-
Tranlycypromin		-	-
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; s.o.: siehe oben; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; XR: extended release			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)					
Esketamin	Spravato [®] , in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Patientenindividuell unterschiedlich (6.023,60 € - 26.713,38 €)	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich (6.023,60 € - 26.713,38 €)
+ Escitalopram (FB)		31,16 € - 63,18 €	-	-	31,16 € - 63,18 €
= Gesamtkostenspanne		Patientenindividuell unterschiedlich (6.054,76 € - 26.776,56 €)	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich (6.054,76 € - 26.776,56 €)
Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)					
Esketamin	s.o.	Patientenindividuell unterschiedlich (6.023,60 € - 26.713,38 €)	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich (6.023,60 € - 26.713,38 €)
+ Venlafaxin (FB)		59,24 € - 164,75 €	-	-	59,24 € - 164,75 €

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
= Gesamtkosten-spanne		Patientenindividuell unterschiedlich (6.082,84 € - 26.878,13 €)	-	-	Patientenindividuell unterschiedlich (6.082,84 € - 26.878,13 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR					
Lithium	s.o.	152,17 € - 295,49 €	-	-	152,17 € - 295,49 €
Oder Quetiapin XR		153,91 € - 258,03 €	-	-	153,91 € - 258,03 €
+AD ¹		42,05 € - 685,28 €	-	-	42,05 € - 685,28 €
= Gesamtkosten-spanne		194,22 € - 980,77 €	-	-	194,22 € - 980,77 €
Kombination mit einem zweiten AD					
Mianserin	s.o.	175,53 € - 463,06 €	-	-	175,53 € - 463,06 €
Oder Mirtazapin		82,60 € - 206,08 €	-	-	82,60 € - 206,08 €
Oder Trazodon		175,53 € - 685,28 €	-	-	175,53 € - 685,28 €
+AD ²		42,05 € - 546,33 €	-	-	42,05 € - 546,33 €
= Gesamtkosten-spanne		124,65 € - 1.231,61 €	-	-	124,65 € - 1.231,61 €
Elektrokonvulsive Therapie					
Elektrokonvulsive Therapie	s.o.	8.762,10 € - 13.092,91 € zzgl. Patientenindividueller Erhaltungstherapie	-	-	8.762,10 € - 13.092,91 € zzgl. Patientenindividueller Erhaltungstherapie
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse					
AD ³	s.o.	42,05 € - 1.431,39 €	-	-	42,05 € - 1.431,39 €

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
¹ Kostenspanne, gebildet aus Imipramin (ältere Patienten) und Trazodon ² Kostenspanne, gebildet aus Imipramin (ältere Patienten) und Milnacipran ³ Kostenspanne, gebildet aus Imipramin (ältere Patienten) und Tranylcypromin Abkürzungen: AD: Antidepressivum; bzw.: beziehungsweise; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; s.o.: siehe oben; SSRI: Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; XR: extended release					

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wurde zunächst der minimale und maximale Bedarf für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Wirkstoff berechnet. Aus dem minimalen und maximalen Jahresverbrauch wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für die entsprechende Packung multipliziert, wobei jeweils die Preise der kostengünstigsten Packung verwendet und auf die zweite Nachkommastelle gerundet wurden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Esketamin

Tabelle 3-19: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Esketamin (Spravato®)

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigen- den Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Benötigte Anzahl der Packungen	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
28 mg x 12 = 336 mg	3.142,75 €	Minimal: 644 mg	Minimal: 1,92 (644 mg/ 336 mg)	Minimal: 6.023,60 €
		Maximal: 2.856 mg	Maximal: 8,5 (2.856 mg/ 336 mg)	Maximal: 26.713,38 €
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm				

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich patientenindividuell unterschiedliche GKV-Gesamtkosten für Esketamin (6.023,60 € bis 26.713,38 €).

Esketamin in Kombination mit einem SSRI (beispielhaft: Escitalopram)***Escitalopram FB***

Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Escitalopram zur Kombination mit Esketamin (Spravato®):

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Benötigte Anzahl der Packungen	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
5 mg x 100 = 500 mg	14,63 €	Minimal: 1.065 mg	Minimal: 2,13 (1.065 mg/ 500 mg)	Minimal: 31,16 €
10 mg x 100 = 1.000 mg	19,35 €	Maximal: 300 mg	Maximal: 0,3 (300 mg/ 1.000 mg)	Maximal: 63,18 €
20 mg x 100 = 2.000 mg	31,35 €	3.660 mg	1,83 (3.660 mg/ 2.000 mg)	
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm				

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich für Escitalopram GKV-Gesamtkosten in Höhe von minimal 31,16 € bis maximal 63,18 €. Für Esketamin (Spravato®) in Kombination mit Escitalopram ergeben sich patientenindividuell unterschiedliche GKV-Gesamtkosten (6.054,76 € bis 26.776,56 €).

Esketamin in Kombination mit einem SNRI (beispielhaft: Venlafaxin)***Venlafaxin FB***

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für Venlafaxin zur Kombination mit Esketamin (Spravato®):

Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berück- sichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahres- bedarf	Benötigte Anzahl der Packungen	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
75 mg x 100 = 7.500 mg	27,81 €	Minimal: 15.975 mg	Minimal: 2,13 (15.975 mg/ 7.500 mg)	Minimal: 59,24 €
		Maximal: 15.975 mg	Maximal: 2,13 (15.975 mg/ 7.500 mg)	Maximal: 164,75 €
300 mg x 100 = 30.000 mg	57,66 €	54.900 mg	1,83 (54.900 mg/ 30.000 mg)	
Abkürzungen: inkl.: inklusive; mg: Milligramm				

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich für Venlafaxin GKV-Gesamtkosten in Höhe von minimal 59,24 € bis maximal 164,75 €. Für Esketamin (Spravato®) in Kombination mit Venlafaxin ergeben sich patientenindividuell unterschiedliche GKV-Gesamtkosten (6.082,84 € bis 26.878,13 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie***

Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die zVT (ausgenommen EKT)

Wirkstoff	Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe pro Packung	Preis der zu berücksichti- genden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Benötigte Anzahl der Packungen	Jahrestherapiekost en pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
Augmentation mit Lithium oder Quetiapin XR					
Lithium		34,11 €	Minimal: 6.502,6 mmol	Minimal: 5,33	Minimal: 152,17 €

Wirkstoff	Wirkstoff- stärke/ Packungs- größe pro Packung	Preis der zu berücksichti- genden Packungs- größe (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Benötigte Anzahl der Packungen	Jahrestherapiekost en pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
	12,2 mmol x 100 = 1.220 mmol		Maximal: 12.627,0 mmol	Maximal: 10,35	Maximal: 295,49 €
Quetiapin XR	50 mg x 100 = 5.000 mg	21,62 €	Minimal: 100,0 mg Maximal: 100,0 mg	Minimal: 0,02 Maximal: 0,02	Minimal: 153,91 € Maximal: 258,03 €
	150 mg x 100 = 150.000 mg	42,43 €	Minimal: 54.450,0 mg Maximal: 300,0 mg	Minimal: 3,63 Maximal: 0,02	
	300 mg x 100 = 300.000 mg	71,10 €	Minimal: n.z. Maximal: 108.300,0 mg	Minimal: n.z. Maximal: 3,61	
Imipramin	10 mg x 100 = 1.000 mg	11,52 €	Minimal: 3.650,0 mg	Minimal: 3,65	Minimal: 42,05 €
Trazodon	100 mg x 100 = 10.000 mg	48,07 €	Maximal: 142.500,0 mg	Maximal: 14,25	Maximal: 685,28 €
Kombination mit einem zweiten AD					
Mianserin	30 mg x 100 = 3.000 mg	48,07 €	Minimal: 10.950,0 mg Maximal: 10.950,0 mg	Minimal: 3,65 Maximal: 3,65	Minimal: 175,53 € Maximal: 463,06 €
	60 mg x 100 = 6.000 mg	85,81 €	Minimal: n.z. Maximal: 20.100,0 mg	Minimal: n.z. Maximal: 3,35	
Mirtazapin	15 mg x 100 = 1.500 mg	22,61 €	Minimal: 5.475,0 mg Maximal: n.z.	Minimal: 3,65 Maximal: n.z.	Minimal: 82,60 € Maximal: 206,08 €
	30 mg x 100 = 3.000 mg	39,46 €	Minimal: n.z. Maximal: 900,0 mg	Minimal: n.z. Maximal: 0,3	

Wirkstoff	Wirkstoffstärke/ Packungsgröße pro Packung	Preis der zu berücksichtigenden Packungsgröße (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)	Jahresbedarf	Benötigte Anzahl der Packungen	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
	45 mg x 100 = 4.500 mg	57,96 €	Minimal: n.z. Maximal: 15.075,0 mg	Minimal: n.z. Maximal: 3,35	
Trazodon	100 mg x 100 = 10.000 mg	48,07 €	Minimal: 36.500,0 mg Maximal: 142.500,0 mg	Minimal: 3,65 Maximal: 14,25	Minimal: 175,53 € Maximal: 685,28 €
Imipramin	10 mg x 100 = 1.000 mg	11,52 €	Minimal: 3.650,0 mg	Minimal: 3,65	Minimal: 42,05 €
Milnacipran	50 mg x 100 = 5.000 mg	74,84 €	Maximal: 36.500,0 mg	Maximal: 7,3	Maximal: 546,33 €
Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse					
Imipramin	10 mg x 100 = 1.000 mg	11,52 €	Minimal: 3.650,0 mg	Minimal: 3,65	Minimal: 42,05 €
Tranlycypromin	10 mg x 100 = 1.000 mg	107,79 €	Maximal: 140,0 mg	Maximal: 0,14	Maximal: 1.431,39 €
	20 mg x 100 = 2.000 mg	206,28 €	Maximal: 280,0 mg	Maximal: 0,14	
	40 mg x 100 = 4.000 mg	403,32 €	Maximal: 13.760,0 mg	Maximal: 3,44	
Abkürzungen: AD: Antidepressivum; inkl.: inklusive; mg: Milligramm; XR: extended release; n.z.: nicht zutreffend					

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich für die einzelnen Komponenten der zVT (ausgenommen der EKT) GKV-Gesamtkosten in Höhe der in Spalte *Jahrestherapiekosten pro Patient in €* angegebenen Spannen. Die Kosten der Kombinationstherapien sind der Spalte *Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro* in Tabelle 3-22 zu entnehmen.

Elektrokonvulsive Therapie

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Kosten pro Sitzung	Jahres-bedarf	Kosten je Behandlungsart	Jahrestherapiekosten pro Patient in € (inkl. Abzug gesetzlicher Rabatte)
Grundleistung: 438,96 € Therapiesitzung: 338,50 € PEPP Entgelt (Bezugsgröße 2023) für stationäre Behandlung: 277,24 € Bewertungsrelation/ Tag für 2-tägigen Aufenthalt: 1,3322	Erstbehandlung: 8-12 Sitzungen	Erstbehandlung minimal: 1 x 438,96 € + 7 x 338,50 € = 2.808,46 € Erstbehandlung maximal: 1 x 438,96 € + 11 x 338,50 € = 4.162,46 €	8,762,10 € bis 13.092,91 € zzgl. patientenindividueller Erhaltungstherapie
	Erhaltungstherapie: patientenindividuell unterschiedlich	Erhaltungstherapie: patientenindividuell unterschiedlich	
	Stationärer Aufenthalt: 16-24 Tage zzgl. Stationärer Aufenthalt für die Erhaltungstherapie	Stationärer Aufenthalt minimal: 16 x 277,24 € x 1,3422 = 5.953,64 € zzgl. patientenindividueller stationärer Aufenthalt für die Erhaltungstherapie Stationärer Aufenthalt maximal: 24 x 277,24 € x 1,3422 = 8.930,45 € zzgl. patientenindividueller stationärer Aufenthalt für die Erhaltungstherapie	
Abkürzungen: inkl.: inklusive; PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen			

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive GKV-Leistungen

Daraus ergeben sich für die EKT GKV-Gesamtkosten in Höhe von 8,762,10 € bis 13.092,91 € zuzüglich der patientenindividuellen Kosten für die Erhaltungstherapie für die EKT.

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, ist aufgrund des hohen Rezidivrisikos bei der EKT regelhaft eine Erhaltungstherapie notwendig. Für diese fallen zusätzliche Kosten an, die aufgrund des unterschiedlichen Bedarfs als patientenindividuell angegeben sind.

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.

Die Zielpopulation von Esketamin sind Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit AD nicht angesprochen haben.

Prävalenz/Inzidenz und Versorgungsanteil

Die Zahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Esketamin wurde im Abschnitt 3.2.4 wie folgt geschätzt:

- 316.561-505.315

Es ist davon auszugehen, dass Esketamin nicht bei der gesamten Anzahl an Patienten in der Patientenpopulation zur Anwendung kommt, woraus in der Realität ein geringerer Versorgungsanteil im Vergleich zur zuvor angegebenen Zielpopulationsgröße resultiert.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Esketamin ist gemäß Fachinformation (1) in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ketamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8):
 - 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 (MI).

Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit diesen Kontraindikationen konnten nicht identifiziert werden.

Rate an Therapieabbrüchen gemäß Fachinformation

Eine Übertragung der 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.

Patientenpräferenz

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile im Anwendungsgebiet zulassen würden.

Ambulante und stationäre Versorgung

Aufgrund der Dauer der Behandlung und der Tatsache, dass es sich bei der therapieresistenten Major Depression um eine chronische Erkrankung handelt, wird davon ausgegangen, dass der Einsatz vorwiegend im Bereich der ambulanten Versorgung erfolgt.

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 Abschnitt 3.3 werden die Therapiekosten je Arzneimittel für alle Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression kalkuliert, die für eine Therapie mit Esketamin generell geeignet sind.

Aufgrund der zuvor genannten Gründe könnte nur unter sehr großen Unsicherheiten ermittelt werden, wie viele Patienten in der Versorgungsrealität tatsächlich mit Esketamin behandelt werden. Demzufolge sind die zu erwartenden Versorgungsanteile sowie die daraus abgeleiteten jährlichen Kosten nicht zu beziffern.

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 den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der aufgeführten Arzneimittel sind gemäß Lauer-Taxe angegeben, zuletzt abgefragt am 01.02.2023 (19). Zudem wurde sich auf das PEPP-Entgeltsystem bezogen (21).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Spravato[®] 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand: Dezember 2022. 2022.
2. H. Lundbeck A/S. Fachinformation CIPRALEX[®] 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022. 2022.
3. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Venlafaxin-neuraxpharm 300 mg Retardtabletten. Stand: September 2021. 2021.
4. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Quilonum[®] retard. Stand: Juli 2015. 2015.
5. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Quentiax[®] retard 50 mg/-150 mg/-200 mg/-300 mg Retardtabletten. Stand: November 2016. 2016.
6. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Imipramin-neuraxpharm[®]. Stand: Dezember 2020. 2020.
7. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Trazodon-neuraxpharm[®]. Stand: Februar 2015. 2015.
8. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Mianserin-neuraxpharm[®]. Stand: Dezember 2020. 2020.
9. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Mirtazapin AbZ Filmtabletten. Stand: Februar 2021. 2021.
10. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation MILNaneuraX[®]. Stand: Dezember 2020. 2020.
11. neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Tranylcypromin neuraxpharm[®]. Stand: Dezember 2021. 2021.
12. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Langfassung. 2. Auflage. Version 5. AWMF-Register-Nr.: nvl-005: 2015 [abgerufen am: 09.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/archiv/pdf/depression-2aufl-vers5-lang.pdf>.
13. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0.: 2022 [abgerufen am: 15.02.2023]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>.
14. Lehnhardt FG, Dohle I, Sartorius A, Grozinger M. Kostenstrukturanalyse der Elektrokonvulsionstherapie innerhalb eines leistungsorientierten Krankenhausbudgets. Fortschr Neurol Psychiatr. 2018;86(11):680-689.
15. Grözinger M. Elektrokonvulsionstherapie. PSYCH up2date. 2016;10(02):99-109.
16. Nobler MS, Sackeim HA. Electroconvulsive Therapy. In: Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H, editors. Contemporary Psychiatry: Volume 1 Foundations of

- Psychiatry, Volume 2 Psychiatry in Special Situations, Volume 3 Specific Psychiatric Disorders. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 1795-1803.
17. Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW. *The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review*. Med J Aust. 1999;171(5):250-254.
 18. Bourgon LN, Kellner CH. *Relapse of depression after ECT: a review*. J ect. 2000;16(1):19-31.
 19. Lauer-Fischer GmbH. *Lauer-Taxe mit Stand 01. Februar 2023*. 2023.
 20. InEK GmbH. *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. Abschlussbericht Weiterentwicklung des pauschalierenden Entgeltsystems für Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP) für das Jahr 2023*. 2022 [abgerufen am: 17.02.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/12731/file/Abschlussbericht-PEPP_2023_2022-12-20.pdf.
 21. InEK GmbH. *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. PEPP-Entgeltkatalog Version 2023*. 2023.

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 AD 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 des weiteren medizinischen Personals

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur

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

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

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung sowie die Behandlungsdauer

Dosierung

1) Therapieresistente Major Depression:

Die Dosisempfehlungen für Spravato® zur Behandlung einer therapieresistenten Major Depression sind in Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 (Erwachsene ≥ 65 Jahre) aufgeführt. Es wird empfohlen, die Dosis, die der Patient am Ende der Induktionsphase erhält, in der Erhaltungsphase beizubehalten. Dosisanpassungen sollten in Abhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorangegangenen Dosis erfolgen. Während der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Spravato® individuell auf das längste Applikationsintervall eingestellt werden, mit dem die Remission/das Ansprechen aufrechterhalten wird.

Tabelle 3-24: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene < 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

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

Tabelle 3-25: Empfohlene Dosierung von Spravato® für Erwachsene ≥ 65 Jahre mit therapieresistenter Major Depression

Induktionsphase	Erhaltungsphase
Woche 1-4: Initialdosis Tag 1: 28 mg Anschließende Dosen: 28 mg, 56 mg oder 84 mg zweimal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen	Woche 5-8: 28 mg, 56 mg oder 84 mg einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen Ab Woche 9: 28 mg, 56 mg oder 84 mg alle 2 Wochen oder einmal wöchentlich, alle Dosisänderungen sind in 28-mg-Schritten durchzuführen
Am Ende der Induktionsphase soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.	Der weitere Behandlungsbedarf soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.
Abkürzungen: 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 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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(r) 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 3-24 und Tabelle 3-25).

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 3-25 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

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

Japanische und chinesische Patienten mit therapieresistenter Major Depression

Die Wirksamkeit von Spravato® bei japanischen und chinesischen Patienten wurde untersucht, jedoch nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Niesen nach der Anwendung

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

Anwendung im gleichen Nasenloch bei 2 aufeinanderfolgenden Sprühstößen

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, erforderliche Überwachungsmaßnahmen und besondere Warnhinweise für die Anwendung

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

Beurteilung vor Behandlungsbeginn

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

Wenn der Ausgangs-Blutdruck erhöht ist, müssen die Risiken, die mit kurzzeitig erhöhten Blutdruckwerten einhergehen, gegen den Nutzen der Behandlung mit Spravato® abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Spravato® darf nicht angewendet werden, wenn ein erhöhter Blutdruck oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen benötigen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Spravato® in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nachbeobachtung nach der Anwendung

Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato® sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Die Wirksamkeit von Spravato® in Bezug auf die Suizidprävention oder die Reduzierung suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die

Anwendung von Spravato® schließt die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme nicht aus, wenn dies klinisch begründet ist, selbst wenn bei den Patienten nach der ersten Dosis von Spravato® eine Besserung eintritt.

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

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

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

Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen

In den klinischen Studien wurde berichtet, dass Spravato® Somnolenz, Sedierung, dissoziative Symptome, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Vertigo und Angst auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8). 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 (siehe Abschnitt 4.7).

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 (siehe Abschnitt 4.5). Während der Anwendung nach der Markteinführung wurden seltene Fälle von Atemdepression beobachtet. Die Mehrzahl dieser Fälle wurde in Kombination mit zentral dämpfenden Substanzen oder bei Patienten mit Komorbiditäten wie Adipositas, Angstzuständen, kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen berichtet. Diese Ereignisse waren vorübergehender Natur und klangen nach verbaler/taktiler Stimulation oder zusätzlicher Sauerstoffzufuhr ab. 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 (siehe Abschnitt 4.3). 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 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD);
- Schlafapnoe mit krankhaftem Übergewicht (BMI >35);
- Patienten mit nicht kontrollierten Brady- oder Tachyarrhythmien, die zu hämodynamischer Instabilität führen;
- Anamnestisch bekannter MI. Diese Patienten sollten vor der Anwendung klinisch stabil und frei von kardialen Symptomen sein;

- Häodynamisch signifikanter Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV; Klassifikation gemäß New York Heart Association).

Arzneimittelmissbrauch, -abhängigkeit und -entzug

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

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

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

Andere gefährdete Patientengruppen

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

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

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Schwere Leberfunktionsstörung

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

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

Symptome des Harntrakts

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ketamin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, für die ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt (siehe Abschnitt 4.8):
 - Patienten mit Gefäßaneurysma (einschließlich intrakranieller Gefäße, Brust- oder Baucharterien).
 - Patienten mit intrazerebraler Blutung in der Anamnese.
 - Kürzlich (innerhalb der letzten 6 Wochen) erfolgtes kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt (MI).

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 (MAO: Monoaminoxidase) 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 (siehe Abschnitt 5.3). 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 Tabelle 3-26 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 3-26: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Dissoziation	Angst, Euphorie, Verwirrheitszustand, Derealisation, Reizbarkeit, Halluzinationen einschließlich optischer Halluzinationen, Agitiertheit, Illusionen, Panikattacke, veränderte Zeitwahrnehmung	psychomotorische Verlangsamung, emotionaler Stress, Dysphorie	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Dysgeusie, Hypästhesie	Parästhesie, Sedierung, Tremor, geistige Beeinträchtigung, Lethargie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörung	Nystagmus, psychomotorische Hyperaktivität	
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus, Hyperakusis		
Herzerkrankungen		Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		arterielle Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Nasenbeschwerden, Rachenreizung, Schmerzen im Oropharynx, trockene Nasenschleimhaut inklusive Nasenverkrustung, nasaler Pruritus		Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	orale Hypoästhesie, Mundtrockenheit	Hypersalivation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hyperhidrose	kalter Schweiß	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie, Dysurie, Harndrang		

Systemorganklasse	Nebenwirkung			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Asthenie, Weinen, Gefühl der Körpertemperaturänderung	Gangstörung	
Untersuchungen	erhöhter Blutdruck			
Quelle: (1)				

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/Atemdepression

In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen Sedierung (9,3 %) und Somnolenz (18,2 %) 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. Während der Anwendung nach Markteinführung wurden seltene Fälle von Atemdepression beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien zur Behandlung der therapieresistenten Major Depression betrug der Anstieg des systolischen (SBD) und diastolischen Blutdrucks (DBD) bei Patienten, die Spravato[®] und ein orales AD 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 AD erhielten, bewegten sich die Häufigkeiten für auffällig anormal erhöhte Blutdruckwerte für den SBD (Anstieg ≥ 40 mmHg) zwischen 8 % (<65 Jahre) und 17 % (≥ 65 Jahre) und für den DBD (Anstieg ≥ 25 mmHg) zwischen 13 % (<65 Jahre) und 14 %

(≥65 Jahre). In 3 % der Fälle betrug der Anstieg des SBD ≥180 mmHg, in 4 % der Fälle betrug der Anstieg des DBD ≥110 mmHg.

Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

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

Symptome des Harntrakts

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

Überdosierung

Das Risiko für eine Überdosierung von Spravato® durch den Patienten ist durch das Produktdesign und die Tatsache, dass die Behandlung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal stattfindet, minimiert (siehe Abschnitt 4.2).

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 suprathérapeutische 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 (1).

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 Europäische Arzneimittel-Agentur;
- 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 (MS) 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 MAH muss sicherstellen, dass in jedem MS, in dem Spravato[®] in Verkehr gebracht wird, ein Programm für einen kontrollierten Zugang implementiert wird, um das wichtige bekannte Risiko des Arzneimittelmissbrauchs zu verhindern/zum minimieren.

Spravato[®] ist zur Anwendung durch den Patienten selbst unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen und soll an die medizinischen Einrichtungen geliefert werden, in denen die Anwendung erfolgt, was auf der Ebene der MS 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 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 3-27: Vorgesehene risikominimierende Maßnahmen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen, sowie Routine und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Missbrauch	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Anwendung unter der direkten Aufsicht von medizinischem Fachpersonal (Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4, Gebrauchsinformation Abschnitt 3 und Hinweise zur Handhabung) Begrenzte Packungsgrößen Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal Patientenleitfaden Programm für einen kontrollierten Zugang Kumulative Überprüfung der relevanten unerwünschten Ereignisse, einschließlich Darstellung und Analyse von missbrauchsbedingten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in PBRR/PSUR. Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen
Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.7 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 Empfehlungen zur Dosisanpassung sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt Empfehlungen an den Patienten, bis zum folgenden Tag, nach einem erholsamen 	<ul style="list-style-type: none"> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal Patientenleitfaden Checkliste für medizinisches Fachpersonal Kumulative Überprüfung der unerwünschten Ereignisse von vorübergehenden dissoziativen Zuständen und Wahrnehmungsstörungen auf einem aggregierten Level,

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

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen, sowie Routine und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
	<ul style="list-style-type: none"> • Wie in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt • Empfehlung, dass die Anwendung von Spravato® und die anschließende Nachbeobachtung in einem geeigneten medizinischen Umfeld stattfinden muss (Fachinformation Abschnitt 4.2) • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	
Erhöhter Blutdruck	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, and 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen bezüglich Blutdruckmessungen (vor und nach der Anwendung), Überwachung und Handlungsempfehlungen bei erhöhtem Blutdruck sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen für die Behandlung von Patienten, deren Blutdruck vor der Anwendung erhöht ist, sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation aufgeführt • Empfehlungen Spravato® bei Patienten nicht anzuwenden, wenn bei ihnen eine Blutdruckerhöhung ein schwerwiegendes Risiko darstellt, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.3 der Fachinformation und Abschnitt 2 der 	<ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Patientenleitfaden • Checkliste für medizinisches Fachpersonal • Kumulative Überprüfung der unerwünschten Ereignisse von erhöhtem Blutdruck auf einem aggregierten Level, einschließlich Darstellung und Analyse von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in PBRR/PSUR. • Umfrage (Survey), um die Effektivität der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu überprüfen

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen, sowie Routine und zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen
	Gebrauchsinformation aufgeführt <ul style="list-style-type: none"> • Wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation aufgeführt, findet die Anwendung und die Nachbeobachtung unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal statt, das in der Blutdruckmessung geschult ist • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	
Wichtige potentielle Risiken		
Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (bei Langzeitanwendung)	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.8; • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Überprüfung der unerwünschten Ereignisse von kognitiver Beeinträchtigung (Langzeitanwendung) auf einem aggregierten Level, einschließlich Darstellung und Analyse von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in PBRR/PSUR. • Langzeitstudie zur Sicherheit 54135419TRD3008 (laufend).
Interstitielle Zystitis (bei Langzeitanwendung)	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitstudie zur Sicherheit 54135419TRD3008 (laufend).
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Verkaufsabgrenzung: auf besondere und eingeschränkte ärztliche Verschreibung mit Einordnung auf Ebene der Mitgliedsstaaten 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaftsregister für psychiatrischen Medikamenten wie Antidepressiva einschließlich Esketamin.
Abkürzungen: PBRR: Periodic Benefit Risk Evaluation Report; PSUR: Periodic Safety Update Report		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen als die zuvor genannten.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Spravato[®] 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand: Dezember 2022.* 2022.
2. EMA. *European Medicine Agency. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung.* 2022 [abgerufen am: 02.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_de.pdf.
3. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan SPRAVATO (Esketamine Nasal Spray), Version 4.1 (Stand: 14. April 2022).* 2022.
4. EMA. *European Medicine Agency. Summary of Risk Management Plan for SPRAVATO (esketamine nasal spray).* 2021.

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 3-11 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 3-11 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 3-28: 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	Blutdruck Kontrolle	Vor der Anwendung von Spravato® muss der Blutdruck des Patienten gemessen werden. (Abschnitt 4.2. - Beurteilung vor Behandlungsbeginn)	Ja
		Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato® sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden. (Abschnitt 4.2. - Nachbeobachtung nach der Anwendung)	Ja
2	Überwachung	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. (Abschnitt 4.2. - Nachbeobachtung nach der Anwendung)	Ja

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)
	Überwachung besonderer Risikogruppen	<p>Insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie nach Dosisanpassungen sollte die Therapie mit einer sorgfältigen Überwachung der Patienten, insbesondere solcher mit hohem Suizidrisiko einhergehen.</p> <p>(Abschnitt 4.4. - Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung)</p> <p>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.</p> <p>(Abschnitt 4.4. - Neuropsychiatrische und motorische Beeinträchtigungen)</p> <p>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.</p> <p>(Abschnitt 4.4. - Atemdepression)</p>	Ja
3	Kontrolle der Verabreichung	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.	Ja

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)
		(Abschnitt 4.2. - Art der Anwendung)	
Abkürzungen: mg: Milligramm			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Janssen-Cilag International N. V. Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Dezember 2022).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, 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 3-28 bei.

Mit der Einführung von ambulant verfügbaren Packungsgrößen von Esketamin, wird die Abbildung der ärztlichen Leistungen im EBM-Katalog relevant. Bis zum 15. März 2023 war ausschließlich eine Klinikpackung von Esketamin verfügbar und so die Abbildung im EBM nicht notwendig. Eine allgemeine Beobachtungsziffer nach Medikamentenapplikation, über die Esketamin abgerechnet werden könnte, ist im aktuell gültigen EBM nicht vorhanden. Daher sind die in Tabelle 3-28 genannten Leistungen 1-3 im aktuell gültigen EBM nicht abgebildet.

Es existieren aber spezifische Gebührenordnungspositionen (GOP) zu Nachbeobachtung, wie die GOP 01543 bis 01545 mit der Bezeichnung „Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unmittelbar nach der Gabe eines Arzneimittels“ und die GOP 01510 „Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung“.

Die Abrechnung der GOP 01543 setzt eine Dauer von mindestens zwei Stunden voraus, GOP 01544 eine Dauer von mindestens vier Stunden und GOP 01545 eine Dauer von mindestens sechs Stunden. Obligater Leistungsbestandteil dieser drei GOP ist „Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach der oralen Gabe von Fingolimod oder Ozanimod oder Ponesimod oder Siponimod“. Diese GOP ist daher für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach Esketamin-Gabe nicht abrechenbar.

Darüber hinaus gibt es die GOP 01510 „Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung“ mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden, bzw. die GOP 01511 für die Dauer von mehr als 4 Stunden oder die GOP 01512 für die Dauer von mehr als 6 Stunden. Obligater Leistungsbestandteil der GOP 01510-01512 ist (im Folgenden aus Lesbarkeitsgründen leicht verkürzt, für den vollständigen Wortlaut wird auf den EBM verwiesen):

- Beobachtung und Betreuung eines Kranken mit konsumierender Erkrankung (fortgeschrittenes Malignom, HIV-Erkrankung im Stadium AIDS)

und/oder

- Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern und/oder Alglucosidase alfa bei Morbus Pompe und/oder nach subkutaner Injektion von Trastuzumab

und/oder

- Beobachtung und Betreuung eines kachektischen Patienten mit konsumierender Erkrankung während enteraler Ernährung über eine Magensonde oder Gastrostomie (PEG)

und/oder

- Beobachtung und Betreuung einer Patientin, bei der ein i.v.-Zugang angelegt ist, am Tag der Follikelpunktion zur intendierten Eizellentnahme

und/oder

- Beobachtung und Betreuung eines Patienten nach einer Punktion an Niere, Leber, Milz oder Pankreas

und/oder

- Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter intravenöser Infusionstherapie mit hochdosierten Immunglobulinen (IVIg) zur Behandlung von Patienten mit neurologischen Autoimmunerkrankungen (multifokale motorische Neuropathie und chronisch inflammatorische Polyneuropathie)

Auch diese GOP ist daher für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach Esketamin intranasal-Gabe bislang nicht abrechenbar (1).

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

EBM in der Fassung mit Wirkung vom 1. Januar 2023 unter Berücksichtigung der aktuellen Beschlüsse bis einschließlich der 628. Sitzung des Bewertungsausschusses, der 79. Sitzung des Erweiterten Bewertungsausschusses, der 89. Sitzung des ergänzten Bewertungsausschusses sowie der 7. Sitzung des ergänzten Erweiterten Bewertungsausschusses.

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.

In der Fachinformation von Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung (Stand: Dezember 2022) ist die untrennbare Verbindung zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der notwendigen Nachbeobachtung beschrieben: „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.“ Die Nachbeobachtung sollte gemäß Fachinformation (Nachbeobachtung nach der Behandlung) in jedem Fall mindestens 40 min betragen („Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung von Spravato® sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden“). Esketamin kann gemäß Fachinformation einen vorübergehenden Anstieg der systolischen und/oder diastolischen Blutdruckwerte verursachen, deren Spitzen etwa 40 Minuten nach Anwendung des Arzneimittels erreicht werden. Diese Veränderungen können gemäß Fachinformation etwa 1 bis 2 Stunden anhalten. Deshalb muss gemäß Fachinformation „der Blutdruck [...] 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.“ Zudem dürfen die Patienten aufgrund zusätzlich möglicher Somnolenz, Sedierung, Dissoziation, Wahrnehmungsstörung, Schwindel und Angst erst dann die Praxis verlassen, wenn der Patient nach klinischer Einschätzung stabil genug ist. Bis dahin müssen die Patienten von medizinischem Fachpersonal überwacht werden (2).

Im Zuge der Therapie mit Esketamin (Spravato®) muss der Patient von medizinischen Fachpersonal überwacht werden, bis der Patient nach klinischer Einschätzung stabil genug ist, die Praxis zu verlassen. Der Blutdruckanstieg erreichte unter Studienbedingungen den maximalen Wert nach der Dosis innerhalb von etwa 40 Minuten nach der Esketamin-Dosierung und kehrte etwa 1-2 Stunden nach der Dosis in den Bereich vor der Dosis zurück (2). Die Symptome Schwindel, Dissoziation und Sedierung dauern in der Regel 90 min an (3). Mehrfache Blutdruckmessungen sind vor Behandlung und während der Nachbeobachtungszeit notwendig. Mit allen notwendigen Leistungen und den beschriebenen Nachbeobachtungszeiten aus den Studien kann für die meisten Patienten mit einer Beobachtungs- bzw. Betreuungszeit von mehr als einer Stunde und für einige Patienten von mehr als zwei Stunden gerechnet werden. Beispielsweise benötigen Patienten mit klinisch signifikanten oder instabilen kardiovaskulären Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen. Bei diesen Patienten muss Esketamin in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung und medizinisches

Fachpersonal, das in kardiopulmonalen Wiederbelebensmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist.

Aufgrund der dargestellten notwendigen Beobachtung und Betreuung unterschiedlicher Dauer sind Leistungen notwendig, die aktuell noch nicht im EBM berücksichtigt sind:

1. Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach der Gabe von Esketamin intranasal, Dauer mehr als eine Stunde
2. Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach der Gabe von Esketamin intranasal, Dauer mehr als zwei Stunden

GOP mit ähnlichem Leistungsumfang finden sich wie oben angegeben allerdings im EBM abgebildet: Die GOP 01543 bis 01545 mit der Bezeichnung „Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unmittelbar nach der Gabe eines Arzneimittels“ sind dort enthalten und setzen eine Dauer von mindestens zwei, mindestens vier und mindestens sechs Stunden voraus. Obligater Leistungsbestandteil dieser drei GOP ist „Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach der oralen Gabe von Fingolimod oder Ozanimod oder Ponesimod oder Siponimod“. Diese GOP sind daher für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach Esketamin intranasal-Gabe nicht abrechenbar.

Auch die GOP 01510-01512 „Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung“ mit einer Dauer von mehr als zwei, mehr als vier oder mehr als sechs Stunden sind aufgrund ihres oben aufgeführten obligaten Leistungsbestandteils für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach Esketamin-Gabe bislang nicht abrechenbar (1). Die oben genannten GOP beschreiben ähnliche Leistungen, wie Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung, wie sie für Esketamin im EBM-Katalog abzubilden wären. Der Umfang der für Esketamin zu bildenden Ziffern sollte sich daher an den bestehenden Ziffern orientieren.

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2023*. 2023.
2. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand: Dezember 2022*. 2022.
3. BfArM. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für Angehörige der Heilberufe SPRAVATO® (Esketamin Nasenspray). Version 2. Stand: Februar 2021*. 2021 [abgerufen am: 01.03.2023]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/esketamin-spravato-aerzte2.pdf?__blob=publicationFile