

Esketamin (therapieresistente Major Depression)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-18

Version: 1.0

Stand: 12.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1573

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.03.2023

Interne Projektnummer

A23-18

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Markus Ebke, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, DIAKOVERE
Henriettenstift, Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Simone Heß
- Christopher Kunigkeit
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter

Esketamin, Depressive Störung – Behandlungsresistente, Nutzenbewertung, NCT04338321

Keywords

Esketamine, Depressive Disorder – Treatment-Resistant, Benefit Assessment, NCT04338321

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Esketamin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Esketamin, in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Esketamin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.03.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier [1] vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2021 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 19.08.2021 [2,3] zunächst eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.06.2023 und anschließend auf Antrag des pU mit Beschluss vom 17.11.2022 [4,5] eine Verkürzung der Befristung auf den 15.03.2023 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Esketamin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Esketamin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Zum Zeitpunkt der Erstbewertung war die Studie ESCAPE-TRD mit dem Wirkstoff Esketamin gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, noch laufend und es lagen keine Ergebnisse vor. Vor dem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet wurden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, wurde der Beschluss zeitlich befristet. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde daher gefordert, dass im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, unter Einbeziehung der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD vorgelegt werden [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [6]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.21
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.22
I 6 Literatur	I.23
I Anhang A Suchstrategien.....	I.26
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Studie ESCAPE-TRD.....	I.27
I Anhang B.1 Studien- und Patientencharakteristika	I.27
I Anhang B.2 Ergebnisse	I.34
I Anhang B.2.1 Endpunkte	I.34
I Anhang B.2.2 Verzerrungspotenzial	I.36
I Anhang B.2.3 Ergebnisse.....	I.37
I Anhang B.2.4 Zusammenfassung.....	I.40
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.41

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI	I.6
Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI	I.12
Tabelle 5: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	I.28
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	I.30
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	I.32
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	I.33
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	I.34
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI.....	I.36
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard SSRI / SNRI.....	I.37

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DSM-V	Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (5. Edition)
eCRF	elektronischer Prüfbogen
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDS-C ₃₀	Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, 30-Item
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire – 9-Item
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDS	Sheehan Disability Scale
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SOC	Systemorganklasse
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Esketamin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.03.2023 übermittelt.

Zum Zeitpunkt der Erstbewertung war die Studie ESCAPE-TRD mit dem Wirkstoff Esketamin gegenüber einer Augmentation mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), noch laufend und es lagen keine Ergebnisse vor. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde daher gefordert, dass im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, unter Einbeziehung der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD vorgelegt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder einem SNRI im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich Tabelle 2 die in dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d ▪ einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d ▪ einer elektrokonvulsiven Therapie ▪ einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. d. als Add-On zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er argumentiert jedoch, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle.

Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer therapieresistenten Major Depression sowohl die Akuttherapie als auch die Erhaltungstherapie (Remissionserhalt bzw. Rückfallprophylaxe) umfasst. Die erforderliche Mindeststudiendauer für die vorliegende Fragestellung beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 24 Wochen für die Erhaltungstherapie.

Ergebnisse

Der pU schließt die RCT ESCAPE-TRD zum Vergleich von Esketamin mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, ein und zieht sie für die Bewertung heran.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die RCT ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ESCAPE-TRD

Die Studie ESCAPE-TRD ist eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Esketamin mit Quetiapin retard jeweils in flexibler Dosierung und in Kombination mit einem SSRI oder SNRI. Das Studiendesign der Studie ESCAPE-TRD umfasst eine 2-wöchige Screeningphase gefolgt von einer Behandlungsphase bestehend aus einer 8-wöchigen Akutbehandlung und einer 24-wöchigen Erhaltungstherapie sowie einer 2-wöchigen Follow-up-Phase.

Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von < 75 Jahren mit einer mittelschweren bis schweren Major Depression ohne psychotische Merkmale. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten die Patientinnen und Patienten zudem ein Nichtansprechen auf die aktuelle antidepressive Behandlung mit einem SSRI oder SNRI gehabt haben. In ihrer aktuellen depressiven Episode mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer aktuellen Behandlung mindestens 1 jedoch nicht mehr als 5 vorangegangene Therapien mit Antidepressiva erhalten haben, wobei die Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 antidepressiven Wirkstoffklassen behandelt sein mussten.

Insgesamt wurden 676 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Esketamin (N = 336) oder Quetiapin retard (N = 340), jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, randomisiert.

In der Studie ESCAPE-TRD wurden Esketamin und Quetiapin retard entsprechend der jeweiligen Fachinformation verabreicht. Die Behandlung mit SSRI und SNRI sollte gemäß jeweiliger Fachinformation fortgesetzt werden. Es war vorgesehen, dass Patientinnen und Patienten eine psychotherapeutische Unterstützung erhielten oder ihre bestehende Psychotherapie fortführten.

Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE-TRD war die Remission der Erkrankung zu Woche 8, operationalisiert als ein Gesamtscore ≤ 10 Punkte auf der Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale (MADRS). Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse benannt.

In Modul 4 A argumentiert der pU, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Im Folgenden wird zunächst für die vom G-BA benannten Therapieoptionen beschrieben, inwieweit diese mögliche Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD darstellen.

Augmentation mit (Lithium oder) Quetiapin retard oder eine Kombination mit einem 2. Antidepressivum

Gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) werden für die therapieresistente Depression unter den möglichen Therapieoptionen eine Augmentation mit Lithium oder Quetiapin sowie die Kombination mit einem 2. Antidepressivum (Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon) als Therapie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie betrachtet und auch in späteren Therapielinien als Option benannt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen wird für die beiden Therapieoptionen in der NVL jedoch eine abgeschwächte Empfehlung ausgesprochen.

In die Studie ESCAPE-TRD wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits mit ≥ 2 Wirkstoffklassen therapiert wurden, darunter SSRI und / oder SNRI. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass nur wenige Patientinnen und Patienten zuvor bereits eine Therapie mit Lithium oder Quetiapin hatten bzw. ein geringer Anteil kein Ansprechen auf Mirtazapin, Trazodon oder Mianserin hatte. Aus den vorgelegten Informationen ist nicht ersichtlich, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Augmentations- (Lithium und Quetiapin) bzw. eine Kombinationstherapie (Mirtazapin, Trazodon und Mianserin) erhalten haben. Jedoch ist aufgrund des geringen Einsatzes dieser Therapien davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 Antidepressiva neben einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard eine mögliche Therapieoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Darüber hinaus geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie aus den Patientencharakteristika nicht hervor, warum eine Augmentation mit Quetiapin retard für die in die Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gegenüber den weiteren vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen einer Therapie

nach ärztlicher Maßgabe (insbesondere gegenüber der Kombination mit einem 2. Antidepressivum) zu bevorzugen wäre.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Bei therapieresistenten depressiven Episoden spricht die NVL der EKT eine starke Empfehlung aus, insbesondere für Patientinnen und Patienten im höheren Alter oder mit psychotischen Störungen. In der Studie ESCAPE-TRD war aufgrund der Einschlusskriterien der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine EKT gemäß NVL besonders empfohlen wird, gering. Dennoch geht aus den Empfehlungen der NVL nicht hervor, dass eine EKT ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer psychotischen Störung und / oder im höheren Alter indiziert sei. So musste die Ärztin bzw. der Arzt beim Screening für die Studie ESCAPE-TRD im elektronischen Prüfbogen (eCRF) angeben, ob auch eine EKT für die Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, wenn sie nicht in die Studie eingeschlossen wären. Angaben dazu, für wie viele Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD dies der Fall war, liegen nicht vor. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten für einen Einschluss in die Studie ESCAPE-TRD keine depressiven Symptome haben, die zuvor nicht auf eine EKT angesprochen hatten, und eine EKT war Teil der Standardtherapie für Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen. Der pU legt jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Therapie eine EKT im Rahmen einer Standardtherapie bekamen.

Es ist daher insgesamt davon auszugehen, dass für die in der Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine EKT neben einer Augmentation und einer Kombination aus 2 Antidepressiva eine mögliche Therapieoption darstellt.

Wechsel der antidepressiven Monotherapie

Gemäß NVL erscheint ein einmaliger Wechsel des Antidepressivums vertretbar, nicht jedoch ein sukzessives Ausprobieren mehrerer Antidepressiva. Dem Wechsel der antidepressiven Monotherapie wird zudem eine nachgeordnete Stellung eingeräumt. Da die Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD bereits mit ≥ 2 Wirkstoffklassen vorbehandelt sein mussten, wird der Wechsel der antidepressiven Monotherapie für die Patientinnen und Patienten der Studie nicht als geeignete Therapieoption betrachtet.

Psychotherapeutische Unterstützung

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression auch psychotherapeutische Verfahren. Auch die NVL spricht einer Kombination mit einer Psychotherapie bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie eine starke Empfehlung aus.

In der Studie ESCAPE-TRD war grundsätzlich eine leitlinienkonforme Versorgung der Patientinnen und Patienten vorgesehen. Jedoch war die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Unterstützung durch die Patientinnen und Patienten abhängig von deren Verfügbarkeit sowie den örtlichen Kapazitäten. Der pU legt keine Daten dazu vor, inwiefern eine psychotherapeutische Unterstützung der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD gewährleistet war und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gab.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Informationen nicht entnommen werden, ob die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin retard für alle Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Außerdem ist aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich, ob und in welchem Umfang eine Psychotherapie bzw. psychotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der medikamentösen Therapie in Anspruch genommen wurden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie ESCAPE-TRD daher nicht umgesetzt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Esketamin.

Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d, ▪ einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d, ▪ einer elektrokonvulsiven Therapie, ▪ einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden.</p> <p>c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend.</p> <p>d. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d, ▪ einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d, ▪ einer elektrokonvulsiven Therapie, ▪ einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse.
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. d. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er argumentiert jedoch, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle.

Die Begründung des pU zur Eignung einer Single-Komparator Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin retard als Vergleichstherapie ist insgesamt nicht ausreichend (siehe Kapitel I 3). Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer therapieresistenten Major Depression sowohl die Akuttherapie als auch die Erhaltungstherapie (Remissionserhalt bzw. Rückfallprophylaxe) umfasst [8]. Die erforderliche Mindeststudiendauer für die vorliegende Fragestellung beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 24 Wochen für die Erhaltungstherapie. Dies ist in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [9]. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der RCTs mit einer Mindeststudiendauer von 8 Wochen einschließt. Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenzen, da im Rahmen der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weiteren relevanten Studien identifiziert wurden (siehe Kapitel I 3).

Unabhängig von der geeigneten Mindeststudiendauer ist für die vorliegende Fragestellung auch eine ereignisgesteuerte Studie zum Nachweis einer dauerhaften Remission vorstellbar.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Esketamin (Stand zum 19.12.2022)
- bibliografische Recherche zu Esketamin (letzte Suche am 19.12.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Esketamin (letzte Suche am 23.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Esketamin (letzte Suche am 23.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Esketamin (letzte Suche am 30.03.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante RCT zum Vergleich von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT ESCAPE-TRD [10-12] zum Vergleich von Esketamin mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, in seinen Studienpool einschließt und für die Bewertung heranzieht.

Die RCT ESCAPE-TRD wird nicht für die Nutzenbewertung von Esketamin herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ESCAPE-TRD

Die Studie ESCAPE-TRD ist eine randomisierte, offene Studie zum Vergleich von Esketamin mit Quetiapin retard, jeweils in flexibler Dosierung und in Kombination mit einem SSRI oder SNRI. Das Studiendesign der Studie ESCPAE-TRD umfasst eine 2-wöchige Screeningphase gefolgt von einer Behandlungsphase bestehend aus einer 8-wöchigen Akutbehandlung und einer 24-wöchigen Erhaltungstherapie sowie einer 2-wöchigen Follow-up-Phase.

Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter von < 75 Jahren mit einer Major Depression (gemäß des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen 5. Edition

[DSM-V]) ohne psychotische Merkmale und einem Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, 30-Item-Gesamtscore (IDS-C₃₀) von > 34, was einer moderaten bis schweren Depression entspricht. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten die Patientinnen und Patienten zudem ein Nichtansprechen (definiert als < 25 % Verbesserung der Symptome) auf die aktuelle antidepressive Behandlung mit einem SSRI oder SNRI gehabt haben. Jedoch mussten die Patientinnen und Patienten während des Screenings Anzeichen einer minimalen klinischen Verbesserung zeigen und Patientinnen und Patienten ohne Anzeichen einer klinischen Verbesserung wurden von der Studie ausgeschlossen. In ihrer aktuellen depressiven Episode mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer aktuellen Behandlung mindestens 1 jedoch nicht mehr als 5 vorangegangene Therapien mit Antidepressiva erhalten haben, wobei die Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 antidepressiven Wirkstoffklassen behandelt sein mussten. Alle Therapien, inklusive der aktuellen Therapie mit einem SSRI oder SNRI, mussten in adäquater Dosierung und für eine Dauer von ≥ 6 Wochen verabreicht worden sein. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Kombination von Antidepressiva und / oder ergänzenden Substanzen einnahmen, mussten diese mit Ausnahme des fortzusetzenden SSRI / SNRI vor der Randomisierung am Tag des Behandlungsbeginns gemäß den geltenden Fachinformationen absetzen.

Insgesamt wurden 676 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Esketamin (N = 336) oder Quetiapin retard (N = 340), jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, randomisiert. Stratifiziert wurde dabei nach Alter (18 bis 64 Jahre vs. 65 bis 74 Jahre) und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen und Patienten nicht angesprochen hatten (2 vs. ≥ 3).

In der Studie ESCAPE-TRD wurden Esketamin und Quetiapin retard entsprechend der jeweiligen Fachinformation [13,14] verabreicht. Die Behandlung mit SSRI und SNRI sollte gemäß jeweiliger Fachinformation fortgesetzt werden. Es war zudem vorgesehen, dass die Patientinnen und Patienten auf Wunsch und nach ärztlicher Beratung zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine psychotherapeutische Unterstützung erhielten oder ihre bestehende Psychotherapie fortführten.

Im Interventionsarm erfolgte nach 4 Wochen eine klinische Bewertung durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt. Bei Ausbleiben eines therapeutischen Nutzens konnte die Behandlung in Absprache mit der Patientin bzw. dem Patienten abgebrochen werden. Darüber hinaus wurde in beiden Studienarmen ab Woche 8 durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt regelmäßig beurteilt, ob die Therapie fortgeführt werden sollte. Bei Abbruch der Behandlung sollten die Patientinnen und Patienten auf eine Standardtherapie wechseln. Gemäß Studienplanung sollten nach einem Therapieabbruch alle patienten- und arzt erhobenen Instrumente zur Wirksamkeit, Morbidität und gesundheitsbezogenen

Lebensqualität bis Woche 32 sowie Nebenwirkungen bis 2 Wochen nach Abbruch erhoben werden.

Der primäre Endpunkt der Studie ESCAPE-TRD war die Remission der Erkrankung zu Woche 8, operationalisiert als ein Gesamtscore ≤ 10 Punkte auf der Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale (MADRS). Die MADRS wurde verblindet erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie ESCAPE-TRD, den eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können I Anhang B.1 der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ESCAPE-TRD nicht umgesetzt

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard, einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum, einer EKT sowie einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse benannt. In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann und in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend ist. In der vom pU vorgelegten Studie ESCAPE-TRD wurde im Vergleichsarm ausschließlich eine Augmentation mit Quetiapin retard eingesetzt, eine Multikomparatorstudie zum Vergleich mehrerer Behandlungsoptionen liegt nicht vor.

In Modul 4 A argumentiert der pU, dass eine Augmentation mit Quetiapin retard eine repräsentative und aussagekräftige Therapieoption im Anwendungsgebiet darstelle. Gegen einen Wechsel der antidepressiven Monotherapie spreche die nachrangige Stellung gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) [8] und gegen eine EKT die geringe Evidenzqualität gemäß NVL sowie die nachrangige Stellung gemäß den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zum 19.08.2021 [2,3], mit dem die Änderung der zweckmäßigen Therapie erfolgte. Die Augmentation mit Lithium oder Quetiapin sowie eine Kombination mit einem 2. Antidepressivum seien hingegen gemäß NVL Therapie 1. Wahl und somit als gleichrangig zu bewerten. Darüber hinaus nenne die NVL keine Kriterien für die Wahl der geeigneten Therapie aus diesen drei Optionen. Somit sei der Vergleich mit einer Augmentationstherapie mit Quetiapin retard im Rahmen einer Single-Komparator-Studie gerechtfertigt. Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Im Folgenden wird zunächst für die vom G-BA

benannten Therapieoptionen beschrieben, inwieweit diese mögliche bzw. geeignete Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD darstellen.

Augmentation mit (Lithium oder) Quetiapin retard oder Kombination mit einem 2. Antidepressivum

Gemäß NVL [8] werden für die therapieresistente Depression unter den möglichen Therapieoptionen eine Augmentation mit Lithium oder Quetiapin sowie die Kombination mit einem 2. Antidepressivum als Therapie der 1. Wahl bei Nichtansprechen einer Monotherapie betrachtet und auch in späteren Therapielinien als Option benannt. Bei einer Kombinationstherapie aus 2 Antidepressiva sollten gemäß NVL SSRI, SNRI oder Tri- / Tetrazyklische Antidepressiva einerseits mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits kombiniert werden. Aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen wird für die beiden Therapieoptionen in der NVL jedoch eine abgeschwächte Empfehlung ausgesprochen. Darüber hinaus sind den Empfehlungen keine Kriterien zu entnehmen, wonach eine Augmentation oder eine Kombinationstherapie bevorzugt werden sollte.

In die Studie ESCAPE-TRD wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits mit ≥ 2 Wirkstoffklassen therapiert wurden, darunter SSRI und / oder SNRI. Von den randomisierten Patientinnen und Patienten hatten etwa 60 % auf 2 Therapien und die restlichen Patientinnen und Patienten auf ≥ 3 Therapien nicht angesprochen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass nur wenige Patientinnen und Patienten zuvor bereits eine Therapie mit Lithium oder Quetiapin hatten (jeweils < 5 %). Bei 3,1 % der Patientinnen und Patienten wurde retrospektiv ein Nichtansprechen auf Quetiapin festgestellt. Aus den Angaben geht zudem hervor, dass 18 % der Patientinnen und Patienten kein Ansprechen auf Mirtazapin, 7 % kein Ansprechen auf Trazodon und 1 % kein Ansprechen auf Mianserin hatten. Aus den vorgelegten Informationen ist jedoch nicht ersichtlich, ob bzw. wie viele Patientinnen und Patienten die genannten Therapien im Rahmen einer Augmentation (Lithium und Quetiapin) bzw. im Rahmen einer Kombinationstherapie (Mirtazapin, Trazodon und Mianserin) erhalten haben. Jedoch ist aufgrund des geringen Einsatzes dieser Therapien davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 Antidepressiva neben einer Augmentation mit Lithium oder Quetiapin retard eine mögliche Therapieoption im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Darüber hinaus geht aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie aus den Patientencharakteristika nicht hervor, warum eine Augmentation mit Quetiapin retard für die in die Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gegenüber den weiteren vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (insbesondere gegenüber der Kombination mit einem 2. Antidepressivum) zu bevorzugen wäre.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Bei therapieresistenten depressiven Episoden spricht die NVL der EKT eine starke Empfehlung aus, insbesondere für Patientinnen und Patienten im höheren Alter oder mit psychotischen Störungen. Gemäß Einschlusskriterien wurden Patientinnen und Patienten mit einer psychotischen Störung aus der Studie ESCAPE-TRD ausgeschlossen. Außerdem wurden keine Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahre eingeschlossen. Als Folge waren lediglich etwa 5 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD 65 bis 74 Jahre alt. Somit war der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine EKT gemäß NVL besonders empfohlen wird, in der Studie gering. Dennoch geht aus den Empfehlungen der NVL nicht hervor, dass eine EKT ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit einer psychotischen Störung und / oder im höheren Alter indiziert sei. So musste die Ärztin bzw. der Arzt beim Screening für die Studie ESCAPE-TRD im elektronischen Prüfbogen (eCRF) angeben, ob auch eine EKT für die Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre, wenn sie nicht in die Studie eingeschlossen wären. Angaben dazu, für wie viele Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD dies der Fall war, liegen nicht vor. Aus den Zulassungsdokumenten zu Esketamin geht jedoch hervor, dass in den Zulassungsstudien TRD3001 [15] und TRD3002 [16] für 48 % bzw. 29 % der Patientinnen und Patienten auch eine EKT als mögliche Therapieoption angegeben wurde. In diesen Studien wurden ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einer psychotischen Störung sowie Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ausgeschlossen.

Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten für einen Einschluss in die Studie ESCAPE-TRD keine depressiven Symptome haben, die zuvor nicht auf eine EKT angesprochen hatten. Außerdem war in der Studie ESCAPE-TRD eine EKT Teil der Standardtherapie für Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen. Der pU legt jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Therapie eine EKT im Rahmen einer Standardtherapie bekamen. Während der Behandlungsphase war der Einsatz einer EKT nicht erlaubt.

Es ist daher insgesamt davon auszugehen, dass für die in der Studie ESCAPE-TRD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine EKT neben einer Augmentation und einer Kombination aus 2 Antidepressiva eine mögliche Therapieoption für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten darstellt.

Wechsel der antidepressiven Monotherapie

Gemäß NVL erscheint ein einmaliger Wechsel des Antidepressivums vertretbar, nicht jedoch ein sukzessives Ausprobieren mehrerer Antidepressiva. Dem Wechsel der antidepressiven Monotherapie wird zudem eine nachgeordnete Stellung eingeräumt. Da die Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD gemäß Einschlusskriterien bereits mit ≥ 2 Wirkstoffklassen vorbehandelt sein mussten, wird der Wechsel der antidepressiven

Monotherapie übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU für die Patientinnen und Patienten der Studie nicht als geeignete Therapieoption betrachtet.

Psychotherapeutische Unterstützung

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression auch psychotherapeutische Verfahren. Auch die NVL spricht einer Kombination mit einer Psychotherapie bei Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie eine starke Empfehlung aus. Gemäß Studienunterlagen war in der Studie ESCAPE-TRD vorgesehen, dass die Patientinnen und Patienten zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine psychotherapeutische Unterstützung bekamen. Hierfür sollten die Ärztinnen und Ärzte vor der Randomisierung mit den Patientinnen und Patienten mögliche psychotherapeutische Optionen wie Psychotherapie, Psychoedukation und / oder psychologische Beratung besprechen. Die Patientinnen und Patienten mussten vor der Randomisierung angeben, ob und welche psychotherapeutische Maßnahme sie in Anspruch nehmen wollten. Patientinnen und Patienten mit bestehender psychotherapeutischer Unterstützung konnten diese während der Studie fortführen. Somit war in der Studie ESCAPE-TRD grundsätzlich eine leitlinienkonforme Versorgung der Patientinnen und Patienten vorgesehen. Jedoch war die Inanspruchnahme psychotherapeutischer Unterstützung durch die Patientinnen und Patienten abhängig von deren Verfügbarkeit sowie den örtlichen Kapazitäten. Der pU legt im Dossier keine Angaben dazu vor, welche psychotherapeutischen Maßnahmen in welchem Umfang in Anspruch genommen wurden. Somit bleibt unklar, inwiefern eine psychotherapeutische Unterstützung der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD gewährleistet war und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gab.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Informationen nicht entnommen werden, ob die eingesetzte Augmentation mit Quetiapin retard für alle Patientinnen und Patienten der Studie ESCAPE-TRD eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Der pU liefert keine ausreichenden Informationen dazu, wie viele Patientinnen und Patienten bereits eine Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum hatten oder für wie viele auch eine EKT als von der Ärztin bzw. vom Arzt vor der Randomisierung als geeignete Therapieoption betrachtet wurde. Zudem fehlen allgemeine Kriterien, anhand derer beurteilt werden kann, welche Therapieoption am besten geeignet wäre. Außerdem ist aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich, ob und in welchem Umfang eine Psychotherapie bzw. psychotherapeutische Maßnahmen zur Unterstützung der medikamentösen Therapie in Anspruch genommen wurden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in der Studie ESCAPE-TRD daher nicht umgesetzt.

Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD findet sich in I Anhang B.2 (ausgenommen davon sind Ergebnisse zu Subgruppen, häufigen unerwünschten Ereignissen [UEs], häufigen schwerwiegenden UEs [SUEs], Abbrüchen wegen UEs und spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen UEs).

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von ^c : <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Augmentation mit Lithium^d oder Quetiapin retard^d, ▪ einer Kombination mit einem zweiten Antidepressivum^d, ▪ einer elektrokonvulsiven Therapie, ▪ einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse. 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Das Therapiekonzept zur Behandlung der Major Depression umfasst auch psychotherapeutische Verfahren. Daher sollte eine psychotherapeutische Behandlung gemäß Psychotherapierichtlinie [7] den Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Da keine der genannten Therapieoptionen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten als geeignete Therapie bestimmt werden kann, ist in der Regel eine Single-Komparator-Studie nicht ausreichend. d. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie ESCAPE-TRD (Vergleich Esketamin + SSRI / SNRI mit Quetiapin retard + SSRI / SNRI) einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Janssen-Cilag. Esketaminhydrochlorid (Spravato); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 22.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/659/#dossier>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI) [online]. 2021 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI) [online]. 2022 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5721/2022-11-17_AM-RL-XII_Esketamin_D-658_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI) [online]. 2022 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9028/2022-11-17_AM-RL-XII_Esketamin_D-658_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie) [online]. 2020 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.

8. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression; Langfassung; Version 3.1 [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-vers3-1-lang.pdf>.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 2013 [Zugriff: 23.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-revision-2_en.pdf.
10. Janssen-Cilag. 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 [online]. [Zugriff: 19.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002992-33.
11. Janssen-Cilag. A Long-term Comparison of Esketamine Nasal Spray Versus Quetiapine Extended Release, Both in Combination With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, in Participants With Treatment Resistant Major Depressive Disorder [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338321>.
12. Janssen-Cilag. 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); study 54135419TRD3013; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
13. AstraZeneca. Seroquel Prolong Retardtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Janssen. Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung [online]. 2022 [Zugriff: 17.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(10): 616-630. <https://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyz039>.

16. Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2019; 176(6): 428-438. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19020172>.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Esketamin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(depression OR depressive) AND (esketamine OR s-ketamine OR JNJ-54135419)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(depression OR depressive) AND (esketamine* OR s-ketamine* OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR (JNJ 54135419))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(depression OR depressive) AND (esketamine OR s-ketamine OR JNJ-54135419 OR JNJ54135419 OR JNJ 54135419)

I Anhang B Ergänzende Darstellung der Studie ESCAPE-TRD

I Anhang B.1 Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die vom pU vorgelegte Studie ESCAPE-TRD.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ESCAPE-TRD	RCT, offen ^b , parallel	Erwachsene (≤ 74 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer ^c therapieresistenter ^d Major Depression ^e ohne psychotische Symptome ^f	Esketamin + SSRI / SNRI (N = 336) Quetiapin retard + SSRI / SNRI (N = 340)	Screening: ≤ 2 Wochen Behandlung: ▪ Akutbehandlung: 8 Wochen ▪ Erhaltungstherapie: 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	121 Zentren in: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Griechenland, Israel, Kasachstan, Malaysia, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigte Arabische Emirate 08/2020–07/2022	primär: Remission gemäß MADRS zu Woche 8 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Die Auswertung der Endpunkte zur Änderung der depressiven Symptomatik gemäß MADRS erfolgte durch verblindete Bewerterinnen und Bewerter.</p> <p>c. definiert als IDS-C₃₀-Gesamtwert > 34 (zu Screening und Baseline)</p> <p>d. Nichtansprechen auf ≥ 1 und ≤ 5 unmittelbar vorausgegangene Therapien mit Antidepressiva (zusätzlich zur antidepressiven Therapie zum Zeitpunkt des Screenings) und Nichtansprechen auf ≥ 2 unterschiedliche antidepressive Wirkstoffklassen</p> <p>e. gemäß den Kriterien des DSM-5.</p> <p>f. basierend auf einer klinischen Bewertung und durch das MINI bestätigt</p> <p>DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Edition; IDS-C₃₀: Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, 30-Item; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ESCAPE-TRD	<p>Esketamin + SSRI / SNRI^a</p> <p>Dosierung der Akut- und Erhaltungstherapie von Esketamin für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre entsprach in der Studie den in der Fachinformation empfohlenen Dosierungen^b.</p> <p>Wenn Esketamin oder Quetiapin retard abgesetzt wird, werden die Patientinnen und Patienten nach ärztlichem Ermessen auf eine alternative Standardbehandlung umgestellt. Wenn die Behandlung mit SSRI / SNRI abgesetzt wird, muss auch Esketamin bzw. Quetiapin retard abgesetzt werden.</p>	<p>Quetiapin retard + SSRI / SNRI^a</p> <p>Dosierung von Quetiapin retard für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre entsprach in der Studie den in der Fachinformation empfohlenen Dosierungen^c.</p>
<p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zum Zeitpunkt des Screenings aktuelle antidepressive Behandlung mit SSRI / SNRI ▪ ≥ 1 und ≤ 5 unmittelbar vorausgegangene Therapien mit Antidepressiva (zusätzlich zur antidepressiven Therapie zum Zeitpunkt des Screenings) ▪ ≥ 2 unterschiedliche antidepressive Wirkstoffklassen in der aktuellen moderaten bis schweren depressiven Episode <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esketamin, Ketamin, Quetiapin^d, Vagus-Nerv-Stimulation oder tiefe Hirnstimulation in der aktuellen moderaten bis schweren depressiven Episode <p>Erlaubte Begleitbehandlung^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Psychotherapie <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung^e</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Antidepressiva ▪ Antipsychotika, EKT^f, Lithium ▪ CYP3A4-Inhibitoren oder starke -Induktoren ▪ Psychostimulanzien gegen eine Major Depression 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Die Behandlung mit einem SSRI oder SNRI entsprach der Fortführung der aktuellen Therapie und die Dosierung dieser sollte gemäß der jeweiligen Fachinformation oder ggf. lokaler Entsprechung erfolgen.</p> <p>b. Die Dosierung und das Verabreichungsintervall von Esketamin wurden patientenindividuell basierend auf der Schwere der Symptomatik von der behandelnden Ärztin/ dem behandelnden Arzt festgelegt und konnten während der Erhaltungstherapie zu jeder Visite angepasst werden. Vor einer Dosiserhöhung sollte immer zunächst die Verabreichungsfrequenz erhöht werden. Genauso sollte in einer stabilen Episode vor einer Dosisreduktion die Verabreichungsfrequenz reduziert werden. Die Dosierung sollte bei älteren Patientinnen und Patienten in 28 mg-Schritten angepasst werden.</p> <p>c. Die Hochtitration von Quetiapin retard konnte von der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt abhängig von der Wirksamkeit und der Verträglichkeit angepasst werden. Die therapeutische Dosierung von 150 mg/Tag sollte jedoch spätestens am Ende der 2. Woche erreicht werden. Ansonsten mussten die Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen. Eine Dosiserhöhung auf 300 mg/Tag sollte von der Bewertung der Patientin / des Patienten abhängig sein.</p> <p>d. in einer Dosierung von > 50 mg/Tag; Patientinnen und Patienten, die mit ≤ 50 mg/Tag Quetiapin behandelt wurden, konnten bei Einhaltung einer Auswaschphase von ≥ 7 Tagen vor der Randomisierung in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>e. weitere Therapien möglich; Gemäß Studienprotokoll sollte insbesondere die Fachinformation des jeweiligen SSRI / SNRI für nicht erlaubte Begleitbehandlungen beachtet werden.</p> <p>f. Eine EKT war als Standardtherapie nach einem Abbruch der Therapie erlaubt.</p> <p>CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie ESCAPE-TRD.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Esketamin + SSRI / SNRI N ^a = 336	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N ^a = 340
ESCAPE-TRD		
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (14)	46 (13)
Altersgruppe, n (%)		
18–64 Jahre	317 (94)	322 (95)
≥ 65 Jahre	19 (6)	18 (5)
Geschlecht [w/m], %	67/33	65/35
Geografische Region, n (%)		
Europa	214 (64)	209 (62)
Asien / Pazifik	49 (15)	45 (13)
Amerika	67 (20)	77 (23)
Afrika	6 (2)	9 (3)
Beschäftigungsstatus, n (%)		
beschäftigt	179 (53)	178 (52)
nicht beschäftigt	156 (46)	162 (48)
andere	1 (< 1)	0 (0)
Anzahl der Vortherapien ohne Ansprechen (gemäß eCRF), n (%)		
2	204 (61)	211 (62)
≥ 3	132 (39)	129 (38)
MADRS Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	31,4 (6,1)	31 (5,8)
IDS-C ₃₀ Gesamtscore zu Baseline		
MW (SD)	44,6 (6,6)	45 (6,9)
Dauer der aktuellen Episode (Wochen)		
MW (SD)	68,8 (84,2)	64,6 (65,7)
Median [Min; Max]	43 [12; 780]	38 [13; 449]
Gesamtanzahl major depressiver Episoden, n (%)		
1	57 (17)	57 (17)
2–5	229 (68) ^b	236 (69) ^b
6–10	46 (14) ^b	43 (13) ^b
> 10	4 (1) ^b	4 (1) ^b
Therapieabbruch (bis Woche 8), n (%) ^c	41 (12)	90 (27)
Studienabbruch (bis Woche 8), n (%) ^d	23 (7)	46 (14)
Therapieabbruch (bis Woche 32), n (%) ^e	78 (23)	137 (40)
Studienabbruch (bis Woche 32), n (%) ^f	62 (19)	108 (32)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Esketamin + SSRI / SNRI N ^a = 336	Quetiapin retard + SSRI / SNRI N ^a = 340
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. b. eigene Berechnung c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm bis Woche 8 waren: fehlende Wirksamkeit (4 % vs. 9 %), UEs (3 % vs. 9 %) und Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (5 % vs. 6 %) d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm bis Woche 8 waren: Widerruf der Einverständniserklärung (6 % vs. 9 %) und UEs (1 % vs. 2 %) e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm bis Woche 32 waren: fehlende Wirksamkeit (8 % vs. 15 %), UEs (4 % vs. 12 %) und Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (8 % vs. 9 %) f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm bis Woche 32 waren: Widerruf der Einverständniserklärung (13 % vs. 20 %), Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes (2 % vs. 3 %) und UEs (1 % vs. 3 %)</p> <p>eCRF: Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen); IDS-C₃₀: Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rated, 30-Item; m: männlich; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
ESCAPE-TRD	ja	ja	nein	nein ^a	ja	ja	niedrig
<p>a. MADRS wurde verblindet erhoben MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer;</p>							

I Anhang B.2 Ergebnisse

I Anhang B.2.1 Endpunkte

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie ESCAPE-TRD Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität ^a	Remission (MADRS) ^b	Funktionale Remission (SDS) ^c	Ansprechen (MADRS) ^d	Rückfall	Allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9, QLDS)	Suizidalität (C-SSRS) ^e	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs
ESCAPE-TRD	ja	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^g

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte
	<p>a. über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle</p> <p>b. Operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit Remission (definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte) sowie Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12). Die Patientinnen und Patienten befanden sich in einer dauerhaften Remission, wenn sie in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten bis zum Ende der Studie (Woche 32) zu jedem Messzeitpunkt in Remission blieben, wobei erst der 2. Messzeitpunkt als Ereignis gewertet wurde. Aufgrund des vergleichsweise späten medianen Auftretens der Ereignisse (Interventionsarm 6,5 Monate; Vergleichsarm: 7,5 Monate; gesamte Beobachtungsdauer: 8 Monate) bleibt unklar, ob tatsächlich eine dauerhafte Remission oder eine bestätigte Remission (d. h. Remission in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten) aufgetreten ist bzw. ob insbesondere im Vergleichsarm ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten enthalten ist, die nur eine bestätigte Remission hatten. Die Ergebnisse zur Zeit bis zur dauerhaften Remission stellen in der vorliegenden Datensituation somit keine geeignete Auswertung dar.</p> <p>c. operationalisiert als ≤ 2 Punkte in jedem Item und SDS-Gesamtscore ≤ 6 Punkte</p> <p>d. operationalisiert als eine Verbesserung des MADRS-Gesamtscores im Vergleich zum Studienbeginn um $\geq 50\%$</p> <p>e. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken) bzw. als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten)</p> <p>f. Der pU legt Auswertungen zu diesem Endpunkt als Rückfallfrei nach Remission vor und operationalisiert den Rückfall als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verschlechterung depressiver Symptome, definiert als ein MADRS-Gesamtscore ≥ 22 ▫ Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik aufgrund von Verschlechterung der Depression oder Suizidprävention oder aufgrund eines Suizidversuchs oder ▫ Suizidversuch, vollendeter Suizid, oder ein anderes klinisch relevantes Ereignis, das nach dem klinischen Urteil der Ärztin bzw. des Arztes auf einen Rückfall der depressiven Erkrankung hindeutet, für das aber keine Einweisung ins Krankenhaus erfolgte <p>Diese Operationalisierung ist nicht geeignet, da die in diesem kombinierten Endpunkt zusammengefassten Komponenten nicht von vergleichbarer klinischer Bedeutung (Schwere) sind. Darüber hinaus ist fraglich, inwiefern Patientinnen und Patienten mit einem MADRS Gesamtscore von maximal 21 tatsächlich als rückfallfrei gelten können.</p> <p>g. Es erfolgte im Rahmen der ergänzenden Darstellung keine Auswahl von weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen UEs.</p> <p>C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 Item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>

I Anhang B.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität ^a	Remission (MADRS) ^b	funktionale Remission (SDS) ^c	Ansprechen (MADRS) ^d	Rückfall	Allgemeine depressive Symptomatik (PHQ-9, QLDS)	Suizidalität (C-SSRS) ^e	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	Weitere spezifische UEs
ESCAPE-TRD	N	H ^f	H ^{g, h}	H ^{g, h}	H ^{g, h}	L ⁱ	H ^{g, h}	H ^{g, j}	H ^{g, h}	H ^{g, h}	H ^f	H ^{f, g}	H ^{f, g}	H ^{f, g}	–
<p>a. über die Erhebung von UEs erfasste Todesfälle b. operationalisiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12 Punkte sowie Zeit bis zur dauerhaften Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) c. operationalisiert als ≤ 2 Punkte in jedem Item und SDS-Gesamtscore ≤ 6 Punkte d. operationalisiert als eine Verbesserung des MADRS-Gesamtscores im Vergleich zum Studienbeginn um ≥ 50 % e. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken) bzw. als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten) f. potenziell informative Zensurierung aufgrund unterschiedlicher Anteile an Studienabbrüchen und Studienabbruchgründen g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung h. unklare Ersetzungsstrategie bei Therapie- oder Studienabbruch i. keine verwertbaren Daten vorhanden; siehe Tabelle 10 j. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; H: hoch; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; N: niedrig; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 Item; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

I Anhang B.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Esketamin mit Quetiapin retard, jeweils in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer therapieresistenten Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu Subgruppen, häufigen UEs, häufigen SUEs, Abbrüchen wegen UEs und spezifischen UEs basierend auf den in der Studie aufgetretenen UEs werden nicht dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard SSRI / SNRI (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ESCAPE-TRD					
Mortalität					
Gesamtmortalität (bis Woche 32)	334	1 (0,3)	336	1 (0,3)	0,97 [0,07; 14,35]; 0,984
Morbidität					
Remission (MADRS) ^b					
Woche 8	336	132 (39,3)	340	81 (23,8)	1,66 [1,31; 2,09]; < 0,001
Woche 32	336	204 (60,7)	340	153 (45)	1,35 [1,17; 1,57]; < 0,001
Ansprechen (MADRS) ^c					
Woche 8	336	180 (53,6)	340	130 (38,2)	1,41 [1,19; 1,66]; < 0,001
Woche 32	336	232 (69,1)	340	181 (53,2)	1,30 [1,15; 1,47]; < 0,001
funktionale Remission (SDS) ^d					
Woche 8	314	43 (13,7)	307	37 (12,1)	1,14 [0,75; 1,71]; 0,555 ^e
Woche 32	315	107 (34,0)	308	73 (23,7)	1,43 [1,11; 1,85]; 0,005 ^e
Rückfall					
keine verwertbaren Daten ^f					
allgemeine depressive Symptomatik					
PHQ-9 ^g					
Woche 8	336	231 (68,8)	340	198 (58,2)	1,18 [1,05; 1,32]; 0,005
Woche 32	336	232 (69,1)	340	192 (56,5)	1,23 [1,09; 1,38]; < 0,001
QLDS ^h					
Woche 8	336	221 (65,8)	340	170 (50)	1,32 [1,16; 1,50]; < 0,001
Woche 32	336	229 (68,2)	340	175 (51,5)	1,33 [1,17; 1,50]; < 0,001

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard SSRI / SNRI (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ⁱ)					
Woche 8	336	183 (54,5)	340	145 (42,7)	1,28 [1,09; 1,50]; 0,002
Woche 32	336	195 (58)	340	158 (46,5)	1,25 [1,08; 1,45]; 0,002
Suizidalität (C-SSRS)					
Suizidgedanken ^j					
Woche 8	311	25 (8)	291	19 (6,5)	1,24 [0,69; 2,21]; 0,472
Woche 32	271	9 (3,3)	229	5 (2,2)	1,53 [0,53; 4,46]; 0,432
suizidales Verhalten ^k					
Woche 8	311	0 (0)	291	1 (0,3)	k. A.
Woche 32	271	0 (0)	229	1 (0,4)	k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2					
körperlicher Summenscore (PCS) ^{l, m}					
Woche 8	336	47 (14)	340	40 (11,8)	1,20 [0,80; 1,78]; 0,379
Woche 32	336	72 (21,4)	340	52 (15,3)	1,41 [1,02; 1,95]; 0,037
psychischer Summenscore (MCS) ^{m, n}					
Woche 8	336	180 (53,6)	340	138 (40,6)	1,32 [1,12; 1,55]; < 0,001
Woche 32	336	195 (58)	340	150 (44,1)	1,32 [1,14; 1,53]; < 0,001
Nebenwirkungen (bis Woche 32)					
UEs (ergänzend dargestellt)	334	307 (91,9)	336	262 (78,0)	–
SUEs	334	19 (5,7)	336	17 (5,1)	1,11 [0,59; 2,09]; 0,746
Abbruch wegen UEs	334	14 (4,2)	336	37 (11)	0,38 [0,21; 0,69]; 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) ^p	334	231 (69,2)	336	161 (47,9)	1,44 [1,26; 1,65]; < 0,001
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) ^p	334	156 (46,7)	336	44 (13,1)	3,58 [2,65; 4,82]; < 0,001

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard SSRI / SNRI (mehrseitige Tabelle)

Studie	Esketamin + SSRI / SNRI		Quetiapin retard + SSRI / SNRI		Esketamin + SSRI / SNRI vs. Quetiapin retard + SSRI / SNRI
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunktkategorie	Endpunkt	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; stratifiziert nach Alter und Anzahl der Vortherapien, auf die die Patientinnen und Patienten nicht angesprochen haben.</p> <p>b. definiert als MADRS-Gesamtscore ≤ 12</p> <p>c. definiert als Verbesserung des MADRS-Gesamtscores um ≥ 50 % im Vergleich zum Studienbeginn (Skalenspannweite 0 bis 60 Punkte)</p> <p>d. definiert als SDS-Gesamtscore ≤ 6, dabei jedes einzelne Item mindestens ≤ 2 Punkte</p> <p>e. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [17])</p> <p>f. keine verwertbaren Daten; siehe Tabelle 10</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 27 Punkte)</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite: 0 bis 34 Punkte)</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung, definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn; Skalenspannweite: 0 bis 100 Punkte</p> <p>j. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1 bis 5) im C-SSRS (Suizidgedanken)</p> <p>k. operationalisiert als „Ja“-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf 1 der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6 bis 10) im C-SSRS (suizidales Verhalten)</p> <p>l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70)</p> <p>m. Zu den Subskalen des SF-36v2 sind keine Daten verfügbar.</p> <p>n. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70)</p> <p>o. darunter u. a. die PTs Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie und Parästhesie</p> <p>p. darunter u. a. die PTs Dissoziation und Verwirrtheitszustand</p> <p>C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9-Item; PT: bevorzugter Begriff; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SOC: Systemorganklasse; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

I Anhang B.2.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen sich in der Studie ESCAPE-TRD für Esketamin gegenüber Quetiapin retard folgende Ergebnisse:

- Vorteile zu Woche 8 und 32 bei den Endpunkten Remission (MADRS), Ansprechen (MADRS), allgemeine depressive Symptomatik (Patient Health Questionnaire – 9 [PHQ-9] und Quality of Life in Depression Scale [QLDS]), Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychischer Summenscore des Short Form-36 Health Survey Version 2 [SF-36v2]) sowie Vorteile zu Woche 32 bei den Endpunkten funktionale Remission (Sheehan Disability Scale [SDS]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher Summenscore des SF-36v2)
- Nachteile bei den Endpunkten Abbruch wegen UEs, Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], UEs) und psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

Spravato®, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

Die aufgeführten Indikationsgebiete unterscheiden sich bezüglich der Dosierungen (Induktionsphase, Erhaltungsphase, Alter) und deren Anpassungen, während die weiteren Anforderungen keine Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen Indikationsgebiete aufweisen.

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 Wiederbelebensmaßnahmen geschult ist, verfügbar ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

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

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

Patienten muss Spravato® in einem Umfeld angewendet werden, in dem eine geeignete Ausstattung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Besondere Patientengruppen/Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen/ Warnhinweise

Beurteilung vor Behandlungsbeginn: bei erhöhtem Ausgangs-Blutdruck und Atemwegserkrankungen sowie kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen müssen Risiken gegen Nutzen abgewogen werden, keine Anwendung bei erhöhtem Blutdruck oder erhöhtem intrakraniell Druck als schwerwiegendes Risiko; Nachbeobachtung: Patienten u.a. auf Sedierung, Dissoziation und erhöhten Blutdruck (nach ca. 40 Minuten) überwachen; Patienten mit anamnestisch bekanntem suizidalem Verhalten oder ausgeprägten Suizidabsichten sollten besonders sorgfältig überwacht werden; die gleichzeitige Anwendung von Spravato® mit zentral dämpfenden Substanzen kann das Risiko auf eine Sedierung erhöhen; individuelles Risiko für Missbrauch oder Abhängigkeit muss festgestellt werden; bei langfristiger Anwendung sind Abhängigkeit und Toleranzentwicklung möglich; Patienten mit den nachfolgenden Erkrankungen sollten vor Beginn der Behandlung sorgfältig untersucht werden: bekannte Psychose, bekannte Manie oder bipolare Störung, nicht ausreichend behandelte Hyperthyreose, bekannte Hirnverletzung, hypertensive Enzephalopathie, intrathekale Therapie mit ventrikulo-peritonealen Shunts oder jede andere Krankheit, die mit erhöhtem intrakraniell Druck assoziiert ist; bei älteren Patienten (>65 Jahre) besteht nach Anwendung ein erhöhtes Sturzrisiko; keine Empfehlung bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse C; auf Symptome des Harntraktes achten; nicht empfohlen in der Schwangerschaft oder für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verhütung; in der Stillzeit Nutzen für die Frau und Risiken für das Kind abwägen; Patienten anweisen bis zum Folgetag der Behandlung nach einem erholsamen Schlaf kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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.

Der Risikomanagementplan von Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung geht auf folgende Risiken näher ein:

Wichtige identifizierte Risiken:

- Missbrauch

- *Vorübergehende dissoziativen Zustände und Wahrnehmungsstörungen*
- *Bewusstseinsstörungen*
- *Erhöhter Blutdruck*

Wichtige potenzielle Risiken:

- *Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (bei Langzeitanwendung)*
- *Interstitielle Zystitis (bei Langzeitanwendung)*

Fehlende Informationen:

- *Anwendung in der Schwangerschaft*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Literatur.....	II.27

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes und Substanzklassen der in der DADB-Analyse verwendeten Antidepressiva	II.9
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
DADB	Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychosomatik
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TRD	therapieresistente Depression

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Major Depression stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Esketamin in Kombination mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Esketamin [1] als Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

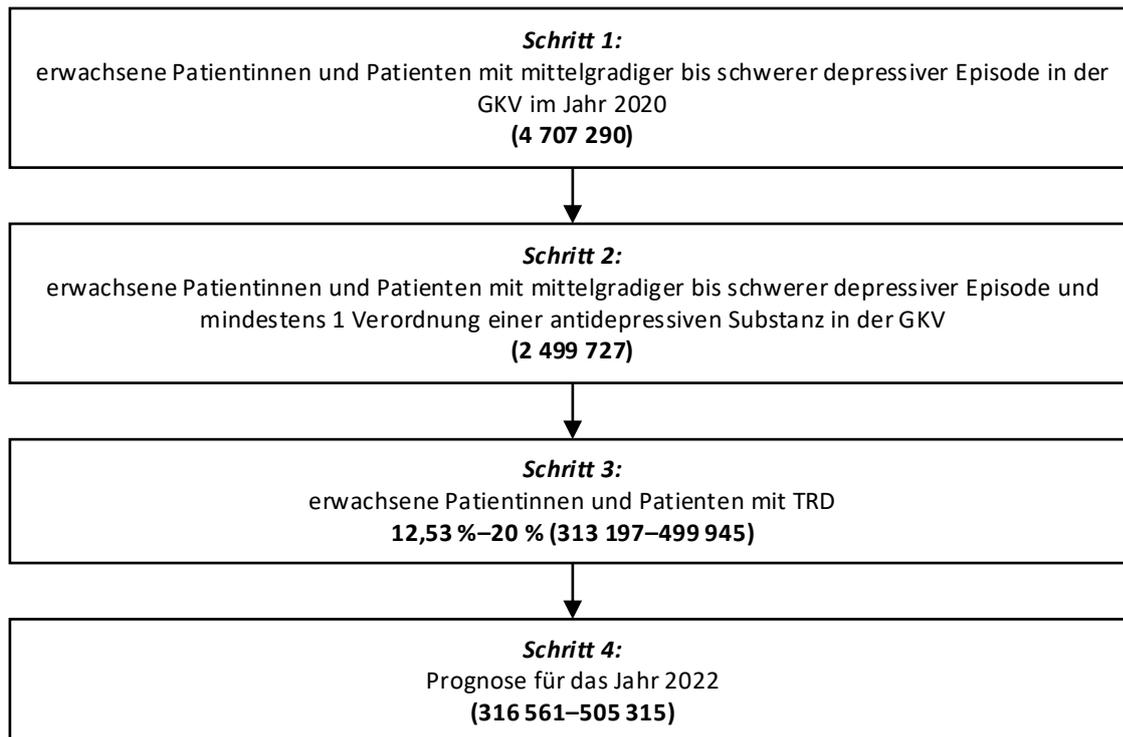
Der pU beschreibt für Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression (TRD) einen besonders hohen Leidensdruck und erhebliche Einschränkungen des alltäglichen Lebens.

Dem pU zufolge sind die derzeit verwendeten Behandlungsstrategien unzureichend, um bei vielen Patientinnen und Patienten mit TRD einen langfristigen Behandlungserfolg zu erzielen. Es bestehe ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Behandlungsstrategien und Arzneimitteln mit alternativen Wirkmechanismen, die einen schnelleren Wirkeintritt, höhere bzw. anhaltende Ansprech- und Remissionsraten sowie ein verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber den heute verfügbaren Antidepressiva aufweisen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TRD: therapieresistente Depression

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Die Herleitung der Patientenzahl basiert überwiegend auf einer vom pU beauftragten Analyse der Deutschen Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2]. In der DADB sind Abrechnungsdaten von 16 Krankenkassen mit insgesamt ca. 3,5 Millionen gesetzlich Versicherten für die Jahre 2013 bis 2021 enthalten. Für die vorliegende Analyse wurde der Zeitraum von 2013 bis 2020 analysiert. Patientinnen und Patienten mussten im Analysezeitraum in der Analysedatenbank voll beobachtbar sein, wobei im Berichtsjahr Verstorbene nicht ausgeschlossen wurden. Für das Berichtsjahr 2020, auf das sich die nachfolgenden Ergebnisse beziehen, sind Angaben zu insgesamt 2 450 275 volljährigen Versicherten verfügbar. Dem pU zufolge handelt es sich bei der DADB um eine repräsentative Stichprobe der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland. Die Ergebnisse der DADB wurden alters- und geschlechtsadjustiert auf die gesamte volljährige GKV-Population hochgerechnet.

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode in der GKV im Jahr 2020

Zunächst wurde in der DADB-Analyse [2] die Zahl der Versicherten mit mindestens 1 stationären oder ambulant gesicherten Diagnose einer Depression identifiziert.

Für mittelgradige bis schwere depressive Episoden wurden dabei die folgenden Codes gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) verwendet:

- 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)

Hochgerechnet auf die Gesamtzahl der erwachsenen gesetzlich Versicherten wird für das Jahr 2020 eine Anzahl von 4 707 290 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode ausgewiesen, entsprechend einem Prävalenzanteil an der erwachsenen GKV-Bevölkerung in Höhe von 7,7 %.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode und mindestens 1 Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV

Nachfolgend wird die Population auf diejenigen eingegrenzt, denen im Berichtsjahr mindestens 1 antidepressive Substanz verordnet wurde [2]. Die Identifikation der Substanzen erfolgte dabei über die Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes¹ einzelner Wirkstoffe, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2023 [3].

Tabelle 1: ATC-Codes und Substanzklassen der in der DADB-Analyse verwendeten Antidepressiva (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung	ATC-Code	Substanzklasse
Amitriptylin	N06AA09	TZA/NSMRI
Amitriptylinoxid ^a	N06AA25 ^a	
Clomipramin	N06AA04	
Desipramin	N06AA01	
Doxepin	N06AA12	
Imipramin	N06AA02	
Maprotilin	N06AA21	
Nortriptylin	N06AA10	
Trimipramin	N06AA06	
Opipramol	N06AA05	
Dosulepin	N06AA16	
Citalopram	N06AB04	
Escitalopram	N06AB10	
Fluoxetin	N06AB03	
Fluvoxamin	N06AB08	
Paroxetin	N06AB05	
Sertralin	N06AB06	
Moclobemid	N06AG02	MAO-Hemmer
Tranlycypromin	N06AF04	
Venlafaxin	N06AX16	SSNRI
Duloxetin	N06AX21	
Milnacipran	N06AX17	
Mianserin	N06AX03	Alpha2-Rezeptor-Antagonisten
Mirtazapin	N06AX11	
Bupropion	N06AX12	Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer
Agomelatin	N06AX22	Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT _{2C} -Rezeptor-Antagonist
Tianeptin	N06AX14	Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker
Reboxetin	N06AX18	Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
Trazodon	N06AX05	6-HT ₂ -Rezeptor-Antagonist und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Vortioxetin	N06AX26	Nichtklassifizierte Antidepressiva
Hypericum perforatum ^b	N06AP01 ^b	Phytopharmaka
Hyperici herba (Johanniskraut)	N06AX25	
Lithium	N05AN01	Lithium
Quetiapin	N05AH04	Quetiapin
a. nicht in Datenbank verzeichnet und daher über N06AA09 abgedeckt		
b. nicht in Datenbank verzeichnet und daher über N06AX25 abgedeckt		

Tabelle 1: ATC-Codes und Substanzklassen der in der DADB-Analyse verwendeten Antidepressiva (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung	ATC-Code	Substanzklasse
DADB: Deutsche Analysendatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; MAO: Monoaminoxidase; NSMRI: nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva		

Nach Hochrechnung auf die Gesamtzahl der erwachsenen gesetzlich Versicherten wird für das Jahr 2020 eine Anzahl von 2 499 727 Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode und mindestens 1 Verordnung einer antidepressiven Substanz ausgewiesen, entsprechend einem Prävalenzanteil an der erwachsenen GKV-Bevölkerung in Höhe von 4,09 %.

Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit TRD

Um ausgehend von den Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 diejenigen mit einer TRD zu ermitteln, wählt der pU 2 verschiedene Ansätze:

Herleitung anhand der DADB-Analyse (Untergrenze)

Im Rahmen der DADB-Analyse mussten für das Vorliegen einer TRD weitere Aufgreifkriterien erfüllt sein [2]:

- Zunächst wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 aufeinanderfolgenden Verordnungen antidepressiver Substanzen (siehe Tabelle 1) identifiziert. Dabei durfte keine Verordnungslücke von mindestens 2 Quartalen bzw. 6 Monaten entstehen, da eine solche Lücke als Ende einer depressiven Episode interpretiert wurde.
- Ausgehend von der Letztverordnung einer Episode mussten retrospektiv mindestens 2 beliebige antidepressive Vortherapien mit jeweiligem Substanzklassenwechsel vorliegen. Ein Substanzklassenwechsel wurde dabei entweder operationalisiert als Wechsel der antidepressiven Substanzklasse (siehe Tabelle 1), als Kombination oder Augmentation der vorherigen Therapie mit einem weiteren Antidepressivum bzw. Lithium oder Quetiapin sowie als Einsatz einer Elektrokonvulsionstherapie (EKT) über den Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 8-630 (EKT).
- Für den Ordnungsabstand wurde eine Dauer von maximal 100 Tagen bestimmt, da dies laut pU der Reichweite der größten in Deutschland verfügbaren Packungsgröße (N3) entspricht. Somit müsse für eine adäquat dosierte Therapie innerhalb dieses Zeitraums eine neue Verordnung erfolgen. Da ein Therapiewechsel bei Nichtansprechen laut pU umgehend durchgeführt werden soll, sei auch in diesem Fall von einer neuen Verordnung innerhalb von 100 Tagen auszugehen.

Hochgerechnet auf die Gesamtzahl der erwachsenen gesetzlich Versicherten wird auf diese Weise für das Jahr 2020 eine Anzahl von 313 197 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TRD ausgewiesen, entsprechend einem Prävalenzanteil an der erwachsenen GKV-Bevölkerung in Höhe von 0,51 %. Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt 2 entspricht die ermittelte Anzahl einem Anteilswert in Höhe von 12,53 % für die TRD.

Herleitung anhand einer orientierenden Literaturrecherche (Obergrenze)

Zusätzlich zu den bis zu dieser Stelle verwendeten Ergebnissen der DADB-Analyse [2] führt der pU zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit TRD seinen Angaben zufolge eine orientierende Literaturrecherche durch. Insgesamt werden 19 Quellen mit unterschiedlichen TRD-Definitionen angeführt, in denen eine TRD jedoch durchgängig mindestens das Versagen von 2 antidepressiven Therapien umfasst [4-22].

Da laut pU durch die DADB-Analyse eine verlässliche Quantifizierung der Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode und mindestens 1 Verordnung antidepressiver Substanzen vorliegt (siehe Schritt 2), verwendet der pU von den 19 Quellen nur diejenigen, aus denen sich ein TRD-Anteilswert in Bezug auf medikamentös behandelte Patientinnen und Patienten herleiten lässt. Anhand von 11 Studien [5-7,9,13-15,17,18,20,22] lässt sich dem pU zufolge ein mittlerer Anteilswert in Höhe von 20 % bestimmen. Angewendet auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU somit eine Anzahl von 499 945 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit TRD in der GKV.

Insgesamt weist der pU für Schritt 3 eine Spanne von 313 197 bis 499 945 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 4: Prognose für das Jahr 2022

Im letzten Schritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2022. Seiner Berechnung zufolge sind dies 316 561 bis 505 315 Patientinnen und Patienten. Diese Anzahl entspricht der Spanne aus Schritt 3 multipliziert mit dem Verhältnis aller Versicherten in der GKV der Jahre 2022 und 2020 (jeweils zum 01. Dezember des Jahres [23,24]).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch in weiten Teilen nachvollziehbar. Insgesamt liegt die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden einzelne kritische Aspekte der Herleitung näher erläutert und die angegebenen Patientenzahlen in die Angaben bisheriger Verfahren eingeordnet.

Zu den Schritten 2 und 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode und mindestens 1 Verordnung einer antidepressiven Substanz in der GKV bzw. solche mit TRD

Hinsichtlich der herangezogenen ATC-Codes ist nicht nachvollziehbar, weshalb auch Opipramol berücksichtigt wurde, da dieses lediglich zur Behandlung der generalisierten Angststörung und von somatoformen Störungen zugelassen ist [25]. Auch die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur unipolaren Depression liefert keinen Hinweis auf eine Anwendung von Opipramol bei mittelgradigen oder schweren depressiven Episoden [26]. Der Anteil medikamentös behandelter Patientinnen und Patienten bzw. der Anteil von Patientinnen und Patienten mit TRD könnte dadurch gegebenenfalls überschätzt werden.

Zu Schritt 3: erwachsene Patientinnen und Patienten mit TRD

Für die Eingrenzung der Patientenpopulation aus Schritt 2 auf diejenigen mit TRD, stützt sich der pU auf 2 Ansätze.

Zur Herleitung des TRD-Anteils anhand der DADB-Analyse

Gemäß Fachinformation wird Esketamin im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten angewendet, die in der aktuellen depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben [1]. Durch die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 aufeinanderfolgenden Verordnungen antidepressiver Substanzen und die anschließende Eingrenzung auf mindestens 2 beliebige antidepressive Vortherapien mit jeweiligem Substanzklassenwechsel könnten potenziell Patientinnen und Patienten mit TRD nicht erfasst worden sein. Beispielsweise könnten Patientinnen und Patienten ausgeschlossen worden sein, die

- auf 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben aber (noch) keine weitere Therapie begonnen haben (keine 2 Substanzklassenwechsel) oder
- nach 2 Verordnungen unterschiedlicher Antidepressiva und jeweiligem Nichtansprechen zwar eine EKT aber keine weitere antidepressive Substanz erhielten (keine 3 Verordnungen antidepressiver Substanzen).

Für die beschriebenen Patientengruppen würden jedoch gemäß Fachinformation [1] eine Behandlung mit Esketamin infrage kommen.

Der pU gibt darüber hinaus selbst an, dass die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit TRD aus Verordnungsdaten Unsicherheiten birgt, da beispielsweise Informationen zur adäquaten Verordnung in Bezug auf Dosierung und Dauer sowie zur Adhärenz der Patientinnen und Patienten nicht abgebildet werden. Dem pU zufolge kann hierdurch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung resultieren.

In der zugrunde liegenden Analyse wird ebenfalls eingeschränkt, dass die Patientenzahl aufgrund uneindeutiger ICD-10-Codierungen sowie den Selektionskriterien für die TRD unter- oder überschätzt sein könnte [2]. Zudem wird dort angemerkt, dass das Kriterium der Verordnungslücken von maximal 100 Tagen relativ strikt sei. Vor allem im Berichtsjahr 2020 habe dies zum Ausschluss von zahlreichen Fällen geführt, die nach einer größeren Therapielücke ihre vorherige Behandlung scheinbar fortgesetzt haben. Dies könnte den Autorinnen und Autoren zufolge auf seltenere Arztbesuche während der Corona-Pandemie zurückzuführen sein, wodurch möglicherweise weitere potenzielle Patientinnen und Patienten mit TRD nicht erfasst wurden. In diesem Zusammenhang ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sowohl der Prävalenzanteil an allen erwachsenen gesetzlich Versicherten sowie der Anteil bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Verordnung mindestens 1 antidepressiven Substanz (Schritt 2) im Vergleich zu vorherigen Berichtsjahren in einer fast gleichbleibenden Größenordnung liegt.

Zur Herleitung des TRD-Anteils anhand der orientierenden Literaturrecherche

Als Ergebnis der Literaturrecherche zieht der pU insgesamt 11 Studien mit einer Anteilsspanne von 3 % [6] bis 32,68 % [20] heran. Der vom pU ausgewiesene und für die Berechnung verwendete Anteilswert in Höhe von 20 % lässt sich rechnerisch jedoch nicht nachvollziehen.

Bezüglich der eingeschlossenen Studien ist zu beachten, dass es sich ausschließlich um Analysen aus anderen Ländern handelt. Die DADB-Analyse stellt im Vergleich dazu die einzige Untersuchung des deutschen Versorgungskontextes dar.

Des Weiteren sind bei den eingeschlossenen Studien u. a. folgende Aspekte zu berücksichtigen, die die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Schritt 2 einschränken:

- In keiner der Publikationen erfolgte eine Einschränkung auf mittelgradige bis schwere depressive Episoden anhand der in Schritt 1 beschriebenen ICD-10-Codes. Zudem wurden einerseits auch Codierungen außerhalb der ICD-10-Codes F32 und F33 berücksichtigt (z. B. [5,13]), während andererseits Fälle aufgrund verschiedener Komorbiditäten ausgeschlossen wurden [14,20].
- Zusätzlich erschwert die uneinheitliche Definition für die TRD die Vergleichbarkeit der Anteilswerte: Zwar musste – wie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgesehen [1] – meist ein Nichtansprechen auf 2 Antidepressiva vorgelegen haben, jedoch wurden teilweise auch psychotherapeutische Maßnahmen oder EKT als relevante Therapielinien mitgezählt (z. B. [5,7]).
- Die berechneten Anteilswerte der Publikationen sind teilweise nur bedingt für eine Prävalenzschätzung geeignet: Oftmals handelt es sich um kumulative Zählungen von Fällen mit TRD über verschiedene Zeiträume, die anschließend auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit Major Depression und medikamentöser Behandlung

bezogen wurden (z. B. [6,17]). Für die Berechnung der Zielpopulation ist jedoch bezogen auf Schritt 2 der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten relevant, die im Betrachtungsjahr eine TRD aufweisen, unabhängig von der erstmaligen Diagnosestellung der TRD oder der Major Depression selbst.

Einordnung in bisherige Verfahren

Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf. Im vorangegangenen Verfahren wurde im Rahmen der Dossierbewertung die Schätzung des pU von 0 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als Unterschätzung bewertet [27]. Im Beschluss wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf 932 000 bis 974 000 beziffert [28]. Grundlage hierfür war die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer Depression aus einem früheren Bewertungsverfahren zu Vortioxetin aus dem Jahr 2015 (2 795 000 bis 2 922 000 Patientinnen und Patienten [29]) sowie der Annahme, dass bei 1 Drittel dieser Patientinnen und Patienten eine TRD vorliegt [30].

Im zeitlichen Verlauf konnte ein Anstieg der Anzahl diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode gezeigt werden [2,31], sodass die im Verfahren zu Vortioxetin verwendete Patientenzahl als Ausgangsbasis aus heutiger Sicht unterschätzt ist. Hinsichtlich des angenommenen Anteilswertes von 1 Drittel für Patientinnen und Patienten mit TRD ist unter anderem zu beachten, dass sich dieser, wie bereits in der zugehörigen Dossierbewertung beschrieben, ursprünglich nicht auf alle Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode bezogen hat, sondern lediglich auf Patientinnen und Patienten, deren Major Depression mit Antidepressiva behandelt werden [27]. Der DADB-Analyse zufolge wurden im Jahr 2020 beispielsweise jedoch nur ca. 53,1 % der Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode eine antidepressive Substanz verordnet.

Daneben ist der Anteilswert von 1 Drittel ebenfalls mit verschiedenen Unsicherheiten versehen und daher nur bedingt zur Herleitung der Zielpopulation geeignet [27]. In der vom pU durchgeführten orientierenden Literaturrecherche wurden zudem ausschließlich geringere Anteilswerte identifiziert.

Insgesamt ist daher trotz der weiter oben genannten Unsicherheiten davon auszugehen, dass die Schätzung im aktuellen Verfahren (316 561 bis 505 315 Patientinnen und Patienten) eine validere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation darstellt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Dem pU zufolge ist es nicht abschätzbar, inwiefern sich der Umfang der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren ändern wird.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Esketamin	Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	316 561 bis 505 315	Insgesamt liegt die Untergrenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet. Trotz bestehender Unsicherheiten stellt die vorliegende Spanne eine validere Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten dar, als die Schätzung auf Basis früherer Beschlüsse (932 000 bis 974 000 Patientinnen und Patienten).
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:
 - einer Augmentation mit Lithium² oder Quetiapin retard²
 - einer Kombination mit einem 2. Antidepressivum²
 - einer elektrokonvulsiven Therapie
 - einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse

Der pU berücksichtigt in der Kostenberechnung als Kombinationspartner von Esketamin die beiden Optionen Escitalopram (SSRI) bzw. Venlafaxin (SNRI). Er begründet seine Auswahl damit, dass er beispielhaft jeweils den kostengünstigsten SSRI und SNRI betrachtet. Für die Kombinationspartner von Esketamin könnten folglich höhere Kosten entstehen als vom pU berechnet wurden.

Mit Bezug auf die Kombination mit einem 2. Antidepressivum im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommt bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie eine Kombination von SSRI, SNRI oder TZA mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon infrage [26]. Der pU legt entsprechende Kostenberechnungen für Mianserin, Mirtazapin und Trazodon vor.

Die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Augmentationstherapien (mit Lithium bzw. Quetiapin retard) sowie die Kombination mit einem 2. Antidepressivum (dem pU zufolge Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon) stellen ein Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie dar. Für die zuletzt gegebene Monotherapie berücksichtigt der pU Kostenspannen, die seiner Angabe nach jeweils aus dem kostengünstigsten und dem teuersten Antidepressivum bestehen. Während die Untergrenze sich durchgängig auf die Anwendung von Imipramin (bei älteren Patientinnen und Patienten) bezieht, setzt der pU im Rahmen der Augmentationstherapien Trazodon und im Rahmen der Kombination mit einem 2. Antidepressivum Milnacipran als Obergrenzen für die zuletzt gegebene antidepressive Monotherapie an.

Für den Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse berücksichtigt der pU in der Kostenberechnung als kostengünstigstes Antidepressivum erneut

² als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie

eine Therapie mit Imipramin (mit Bezug auf ältere Patientinnen und Patienten) und als teuerstes Antidepressivum eine Therapie mit Tranylcypromin.

Eine Übersicht zu den vom pU je Therapieoption dargestellten Antidepressiva ist in Tabelle 3 zu finden.

In seiner Kostenberechnung für die EKT berechnet der pU stationäre Kosten auf Grundlage von Entgelten aus dem Pauschalierenden Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP) sowie entsprechenden Zusatzentgelten. Es ist nachvollziehbar, dass der pU für die EKT stationäre Kosten ansetzt. Der Vollständigkeit halber ist jedoch darauf hinzuweisen, dass auch im Rahmen einer Behandlung mit Esketamin oder mit den anderen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie stationäre Kosten anfallen können, sofern für die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Depressionsbehandlung ein stationärer Aufenthalt stattfindet. In diesem Zusammenhang ist auch anzumerken, dass bei den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie teilweise eine höhere Dosierung unter stationären Bedingungen möglich ist (z. B. Trazodon [32]).

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zum Behandlungsmodus von Esketamin entsprechen der Fachinformation [1]. Unabhängig vom Alter wird Esketamin nach der Initialdosis (Tag 1) zunächst 2-mal wöchentlich in Woche 1 bis 4 angewendet (Induktionsphase). Anschließend wird es 1-mal wöchentlich von Woche 5 bis 8 und ab Woche 9 entweder 1-mal wöchentlich oder alle 2 Wochen angewendet. Der Fachinformation zufolge wird empfohlen, nach Eintritt einer Besserung der Symptome die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortzusetzen [1]. Auf dieser Grundlage geht der pU von einem Ende der Behandlung nach ca. 7 Monaten und einer Anzahl von 23 bis 34 Behandlungstagen aus. Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Aus diesem Vorgehen folgt eine höhere Anzahl von Behandlungstagen als vom pU angenommen (26,1 bis 52,1 Behandlungstage auf Grundlage der Erhaltungstherapie).

Für Escitalopram und Venlafaxin nimmt der pU im Rahmen der Kombinationstherapie mit Esketamin ebenfalls an, dass nach ca. 7 Monaten die Behandlung endet. Er berechnet demnach für beide Wirkstoffe eine Anzahl von 213 Behandlungstagen ($= 365 \div 12 \times 7$), da sie täglich einzunehmen sind [33,34]. Ausgehend von einer Behandlung über das gesamte Jahr – analog zum Vorgehen bei Esketamin – ergibt sich stattdessen jeweils eine Anzahl von 365 Behandlungstagen.

Für Lithium, Quetiapin retard und die von ihm berücksichtigten Antidepressiva geht der pU von einer täglichen Anwendung und einer Behandlung über das gesamte Jahr aus (d. h. die

Behandlungsdauer beträgt jeweils 365 Tage). Dieses Vorgehen ist vor dem Hintergrund, dass die Fachinformationen keine eindeutige Angabe zu einer maximalen Behandlungsdauer beinhalten [32,35-41], nachvollziehbar.

Mit Bezug auf die EKT unterscheidet der pU zwischen der Erstbehandlung und der Erhaltungstherapie. Für die Erstbehandlung geht der pU in Übereinstimmung mit der NVL zur unipolaren Depression [26] von einer Anzahl von 8 bis 12 Einzelsitzungen im Abstand von einigen Tagen aus. Für die Erhaltungstherapie führt er aus, dass die Anzahl der Behandlungen patientenindividuell unterschiedlich ist. Diese Angaben des pU zur EKT sind nachvollziehbar. Zusätzlich nimmt der pU auf Grundlage der Kostenstrukturanalyse Lehnhardt et al. (2018) [42] an, dass im Rahmen der EKT je Sitzung ein 2-tägiger stationärer Aufenthalt stattfindet. Ausgehend von der Anzahl der Einzelsitzungen berechnet der pU also 16 bis 24 Behandlungstage in einer stationären Einrichtung. Die Angabe aus der Kostenstrukturanalyse bezieht sich jedoch auf die EKT-Erhaltungstherapie. Es ist unklar, ob die Annahme eines 2-tägigen Aufenthalts je Einzelsitzung auf die Erstbehandlung übertragbar ist. Ausgehend vom Abstand weniger Tage zwischen den EKT-Einzelsitzungen im Rahmen der Erstbehandlung erscheint auch ein längerer stationärer Aufenthalt denkbar, während dem mehrere EKT-Sitzungen stattfinden.

II 2.2 Verbrauch

Esketamin wird der Fachinformation zufolge bei Patientinnen und Patienten im Alter < 65 Jahren und \geq 65 Jahren unterschiedlich dosiert [1]. Als Untergrenze des täglichen Verbrauchs geht der pU von einer Gabe von 28 mg aus; dies entspricht der geringsten Erhaltungsdosis bei \geq 65-Jährigen. Als Obergrenze veranschlagt der pU einen täglichen Verbrauch von 84 mg, was der maximalen Erhaltungsdosis sowohl bei \geq 65-Jährigen als auch bei < 65-Jährigen entspricht. Über die Altersgruppen hinweg sind die Angaben vom pU zum täglichen Verbrauch also für die Erhaltungstherapie plausibel. Für < 65-Jährige kann aber bei differenzierter Betrachtung eine höhere Untergrenze angesetzt werden (56 mg statt 28 mg pro Tag). In Verbindung mit der vom pU unterschätzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) ergibt sich jedoch unabhängig von der Altersgruppe der Patientinnen und Patienten eine Unterschätzung des Jahresverbrauchs.

Für die in Kombination mit Esketamin betrachteten Wirkstoffe Escitalopram und Venlafaxin geht der pU als Untergrenze des täglichen Verbrauchs jeweils von der geringsten möglichen Anfangsdosis gemäß Fachinformation aus [33,34]; bei Escitalopram bezieht sich die Angabe auf > 65-Jährige. Für Escitalopram könnte bei differenzierter Betrachtung nach Alter eine höhere Untergrenze für \leq 65-Jährige veranschlagt werden. Für Venlafaxin ist die Untergrenze des täglichen Verbrauchs nachvollziehbar. Als Obergrenzen des täglichen Verbrauchs berücksichtigt der pU die jeweilige maximale Dosis, die bei zunächst ausbleibendem Ansprechen erreicht werden kann [33,34]. Dabei trägt er auch den Dosierungsschritten bis

zum Erreichen der Maximaldosis Rechnung. Weil es sich bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet um eine chronische Erkrankung handelt und die Fachinformationen keine zeitliche Begrenzung der Behandlung beinhalten [1,33,34], wird in der vorliegenden Bewertung von einer Berechnung ohne die Schritte der Aufdosierung ausgegangen, was zu einem höheren Verbrauch führt als vom pU angesetzt. Aus diesen Gründen resultiert in Verbindung mit der zu gering angesetzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) durchgängig eine Unterschätzung des jährlichen Verbrauchs von Escitalopram und Venlafaxin.

Der pU gibt den Behandlungsmodus von Lithium, Quetiapin retard sowie den von ihm berücksichtigten Antidepressiva entsprechend der Fachinformationen [32,35-41] wieder. Für Lithium, Quetiapin retard, Mianserin, Mirtazapin und Trazodon bildet der pU jeweils eine Unter- und eine Obergrenze des Verbrauchs. Für Imipramin ermittelt der pU lediglich eine Untergrenze und für Tranylcypromin eine Obergrenze, weil er diese Wirkstoffe ausschließlich im Rahmen von Spannen für die antidepressive Monotherapie heranzieht. Mit Blick auf die Verbrauchsberechnung des pU zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die folgenden Aspekte anzumerken:

- Bei der Verbrauchsberechnung für Lithium, Quetiapin retard und bei der Berechnung der Obergrenzen für Mianserin, Mirtazapin und Trazodon sowie bei der für Tranylcypromin berechneten Angabe berücksichtigt der pU erneut Schritte der Dosiserhöhung. Vor diesem Hintergrund sind die Angaben – analog zur Begründung bei den Obergrenzen von Escitalopram und Venlafaxin in der Kombination mit Esketamin (siehe oben) – als unterschätzt anzusehen.
- Die Angaben des pU zu Milnacipran sowie zu den Untergrenzen von Mianserin und Mirtazapin sind plausibel. Die Untergrenzen zu Trazodon und Imipramin stellen für ältere Patientinnen und Patienten plausible Untergrenzen dar.
- Bei differenzierter Betrachtung in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen und Patienten könnten für Trazodon und Imipramin höhere Untergrenzen (für Jüngere) sowie für Trazodon eine geringere Obergrenze (für Ältere) ermittelt werden als vom pU angesetzt.

Wie bereits im Abschnitt zur Behandlungsdauer beschrieben (siehe Abschnitt II 2.1), geht der pU für die EKT von 8 bis 12 Einzelsitzungen und 16 bis 24 Behandlungstagen in einer stationären Einrichtung im Rahmen der Erstbehandlung aus. Er gibt an, dass die Erhaltungstherapie patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Esketamin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2023 wieder, welcher der erstmaligen Listung der vom pU für die Berechnung herangezogenen Packungsgröße (28 mg Nasenspray-Lösung, 12 Stück) entspricht.

Für die vom pU betrachteten Kombinationspartner von Esketamin (Escitalopram bzw. Venlafaxin) sowie für die im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigten Wirkstoffe entsprechen die Angaben des pU zu den Kosten im Wesentlichen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei Venlafaxin (300 mg), Mianserin (60 mg) und Imipramin (10 mg) – entgegen der Annahme vom pU – kein Herstellerrabatt anzusetzen ist, da bei diesen Präparaten kein generischer Wettbewerb vorliegt.

Für die Einzelsitzungen der EKT-Erstbehandlung entsprechen die vom pU angesetzten Zusatzentgelte (Grundleistung [ZP73.01]: 438,96 €, Therapiesitzung [ZP73.02]: 338,50 €) dem PEPP-Entgeltkatalog in der Version 2023. Der pU beschreibt korrekt, dass die Grundleistung die Durchführung der 1. Sitzung mitumfasst.

Für die Kosten des stationären Aufenthalts bei der EKT trifft der pU zunächst – ausgehend von den Diagnosen F32.1, F32.2, F32.3, F33.1, F33.2 und F33.3 gemäß ICD-10-GM) – eine Auswahl an PEPP-Pauschalen. Auf Grundlage der von ihm ausgewählten PEPP-Pauschalen PA04A, PA04B, PA04C, PA15A, PA15B, PA15C und PA98Z ermittelt der pU für einen stationären Aufenthalt von 2 Tagen eine durchschnittliche Bewertungsrelation von 1,3422 pro Tag [43]. Diese multipliziert er mit der Bezugsgröße in Höhe von 277,24 € [44]. Daraus ergeben sich der Berechnung des pU zufolge Kosten in Höhe von 372,11 € pro 2-tägigem stationären Aufenthalt im Rahmen der EKT. Es ist anzumerken, dass anhand des Datenbrowsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [45] bei Verwendung der vom pU angenommenen ICD-10-GM-Diagnosen und den OPS-Kodes für die EKT (8-630.2 und 8-630.3) auch andere abgerechnete PEPP-Pauschalen identifiziert werden können. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass sich je nach Ressourcenverbrauch des Falles unterschiedliche Bewertungsrelationen und folglich unterschiedliche PEPP-Erlöse ergeben können, die sich anhand unterschiedlicher Faktoren wie komplizierende Diagnosen oder Prozeduren sowie Alter ergeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dies damit, dass aus seiner Sicht keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen Esketamin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

Die Argumentation des pU ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass teilweise Kosten für Kontrolluntersuchungen angesetzt werden könnten (z. B. auf Grundlage der Fachinformationen von Lithium und Quetiapin retard [39,40]).

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Die darin genannten Jahrestherapiekosten umfassen – mit Ausnahme der Angabe für die EKT – ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU für Esketamin angegebenen Arzneimittelkosten stellen eine Unterschätzung dar, was auf die zu gering angesetzte Anzahl der Behandlungstage zurückzuführen ist. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten für die von ihm dargestellten Kombinationspartner von Esketamin (Escitalopram bzw. Venlafaxin) sind ebenfalls unterschätzt. Dies liegt neben der zu gering angesetzten Behandlungsdauer an der Berücksichtigung der Schritte zur Dosiserhöhung. Es ist darauf hinzuweisen, dass auch teurere mögliche Kombinationspartner unter den SSRI und SNRI zur Verfügung stehen (z. B. Fluoxetin und Milnacipran).

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Quetiapin retard und deren Untergrenze bei Lithium liegen trotz der berücksichtigten Schritte zur Dosiserhöhung in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze der Arzneimittelkosten von Lithium ist aus diesem Grund unterschätzt.

Für die im Rahmen der Kombinationstherapie zweier Antidepressiva betrachteten 2. Partner Mianserin, Mirtazapin und Trazodon ergibt sich die folgende Bewertung: Die Angaben zur Untergrenze und Obergrenze der Arzneimittelkosten von Mirtazapin sind in der Größenordnung plausibel. Die Untergrenze der Arzneimittelkosten von Mianserin ist plausibel. Die Obergrenze ist unterschätzt – zum einen aufgrund der vom pU berücksichtigten Schritte zur Dosiserhöhung und zum anderen wegen des vom pU veranschlagten Herstellerrabatts. Die vom pU berechnete Untergrenze der Arzneimittelkosten für Trazodon ist für ältere Patientinnen und Patienten plausibel. Die Obergrenze ist trotz der berücksichtigten Dosiserhöhung für jüngere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU sowohl im Rahmen der Augmentationstherapie als auch im Rahmen der Kombinationstherapie zweier Antidepressiva angesetzte Untergrenze für die Arzneimittelkosten der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie, auf Grundlage des Wirkstoffs Imipramin, ist für ältere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel. Die entsprechende auf Trazodon bezogene Obergrenze (Augmentationstherapie) ist für jüngere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel; die berechnete Obergrenze auf Basis von Milnacipran (Kombination mit einem 2. Antidepressivum) ist unabhängig vom Alter plausibel. Es ist nachvollziehbar, dass der pU weder bei der Augmentationstherapie noch bei

der Kombination mit einem 2. Antidepressivum für die Kosten der zugrunde liegenden zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie das teurere Tranylcypromin als Obergrenze heranzieht, weil dieses laut Fachinformation nur als Reserveantidepressivum angewendet werden sollte [35].

Für den Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse berechnet der pU eine Spanne bestehend aus einer auf Imipramin bezogenen Untergrenze und einer auf Tranylcypromin bezogenen Obergrenze. Die Untergrenze ist, wie zuvor bereits beschrieben, für ältere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze liegt unabhängig vom Alter ebenfalls in einer plausiblen Größenordnung.

Für die EKT berechnet der pU insgesamt eine Kostenspanne von 8762,10 € bis 13 092,91 €, die 2808,46 € bis 4162,46 € auf Basis von Zusatzentgelten und 5953,64 € bis 8930,45 € auf Basis von PEPP-Pauschalen umfasst. Die mithilfe von Zusatzentgelten berechneten Angaben sind für die EKT-Erstbehandlung plausibel. Die mithilfe von PEPP-Pauschalen berechneten Angaben können in Abhängigkeit von der Dauer des stationären Aufenthalts, von der Auswahl an PEPP-Pauschalen und vom Ressourcenverbrauch des Falls auch in anderer Höhe liegen als vom pU für die EKT-Erstbehandlung ausgewiesen. Für die EKT-Erhaltungstherapie sind die Kosten patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Esketamin in Kombination mit einem SSRI ^b :	Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	6054,76–26 776,56	0	0	6054,76–26 776,56	Die Arzneimittelkosten von Esketamin stellen eine Unterschätzung dar.
Esketamin		6023,60–26 713,28	0	0	6023,60–26 713,28	Die Arzneimittelkosten von Escitalopram und Venlafaxin sind ebenfalls unterschätzt.
SSRI (hier Escitalopram)		31,16–63,18	0	0	31,16–63,18	Es stehen auch teurere Kombinationspartner unter den SSRI und SNRI zur Verfügung (z. B. Fluoxetin und Milnacipran).
Esketamin in Kombination mit einem SNRI ^b :		6082,84–26 878,13	0	0	6082,84–26 878,13	
Esketamin		6023,60–26 713,28	0	0	6023,60–26 713,28	
SNRI (hier Venlafaxin)		59,24–164,75	0	0	59,24–164,75	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von:						
▪ einer Augmentation mit Lithium ^c oder Quetiapin retard ^c :	Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	194,22–980,77	0	0	194,22–980,77	Die Arzneimittelkosten von Quetiapin retard und deren Untergrenze bei Lithium sind in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze bei Lithium ist unterschätzt.
Lithium oder		152,17–295,49	0	0	152,17–295,49	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten des jeweils zzgl. zu betrachtenden Antidepressivums (Imipramin) ist für ältere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel. Die entsprechende Obergrenze (Trazodon) ist für jüngere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel.
Quetiapin retard		153,91–258,03	0	0	153,91–258,03	
jeweils zzgl. Antidepressivum		42,05–685,28^d	0	0	42,05–685,28^d	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▪ einer Kombination mit einem 2. Antidepressivum ^{c, e} :	siehe oben	124,65–1231,61	0	0	124,65–1231,61	Die Unter- und Obergrenze der Arzneimittelkosten von Mirtazapin sind in der Größenordnung plausibel. Die Untergrenze von Mianserin ist plausibel. Die Obergrenze ist unterschätzt. Die Untergrenze bei Trazodon ist für ältere Patientinnen und Patienten und die Obergrenze für jüngere Patientinnen und Patienten (in der Größenordnung) plausibel.
Mianserin oder		175,53–463,06	0	0	175,53–463,06	
Mirtazapin oder		82,60 –206,08	0	0	82,60 –206,08	
Trazodon		175,53– 685,28	0	0	175,53– 685,28	
jeweils zzgl. Antidepressivum		42,05 – 546,33^f	0	0	42,05 – 546,33^f	
▪ einer elektrokonvulsiven Therapie:		-				Die Angaben des pU zur EKT-Erstbehandlung auf Basis von Zusatzentgelten (2808,46 € bis 4162,46 €) sind plausibel. Die entsprechenden Angaben auf Basis von PEPP-Pauschalen (5953,64 € bis 8930,45 €) können auch in anderer Höhe liegen als vom pU angesetzt. Die Kosten der EKT-Erhaltungstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.
Erstbehandlung		8762,10–13 092,91 ^g	0	0	8762,10–13 092,91	
Erhaltungstherapie		patientenindividuell unterschiedlich				
▪ einem Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse		42,05–1431,39 ^h	0	0	42,05–1431,39 ^h	Die Untergrenze der Arzneimittelkosten (Imipramin) ist für ältere Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze (Tranlycypromin) liegt unabhängig vom Alter ebenfalls in einer plausiblen Größenordnung.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. In den Fällen, in denen der pU zur Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Gesamtkostenspanne aus verschiedenen Kostenkomponenten bildet, sind die dafür vom pU herangezogenen Kostenkomponenten fett markiert.</p> <p>b. Der pU stellt exemplarisch Escitalopram als SSRI und Venlafaxin als SNRI dar, weil es sich ihm zufolge dabei um den jeweils kostengünstigsten Kombinationspartner von Esketamin handelt.</p> <p>c. als Add-on zu der zuletzt gegebenen antidepressiven Monotherapie</p> <p>d. Die Spanne bezieht sich auf Imipramin (Untergrenze) und Trazodon (Obergrenze).</p> <p>e. Bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie kommt eine Kombination von SSRI, SNRI oder TZA mit Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon infrage.</p> <p>f. Die Spanne bezieht sich auf Imipramin (Untergrenze) und Milnacipran (Obergrenze).</p> <p>g. Bei den Angaben handelt es sich nicht um Arzneimittelkosten, sondern um eine Summe aus stationären Kosten auf Basis von PEPP-Pauschalen (5953,64 € bis 8930,45 €) und Zusatzentgelten für die EKT (2808,46 € bis 4162,46 €).</p> <p>h. Die Spanne der antidepressiven Monotherapie bezieht sich auf Imipramin (Untergrenze) und Tranylcypromin (Obergrenze).</p> <p>EKT: Elektrokonvulsionstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PEPP: Pauschalierendes Entgeltsystem für Psychiatrie und Psychosomatik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA: tri- und tetrazyklische Antidepressiva</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge ist nicht davon auszugehen, dass die gesamte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Esketamin behandelt wird. Er äußert sich zu verschiedenen Aspekten, die einen Einfluss auf die Versorgungsanteile von Esketamin haben können. Der pU führt sowohl mit Bezug auf die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [1] als auch auf Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen aus, dass keine geeigneten Daten für die Quantifizierung des Versorgungsanteils vorliegen. Der Versorgungsanteil sei auf dieser Grundlage nicht zu beziffern.

Der pU geht davon aus, dass der Einsatz von Esketamin zur Behandlung der therapieresistenten Major Depression vorwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Fachinformation Spravato 28 mg Nasenspray, Lösung. Stand: Dezember 2022. 2022.
2. 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.
3. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/_node.html.
4. Bosco-Levy P, Grelaud A, Blin P et al. Treatment resistant depression incidence and prevalence using the French nationwide claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021; 30(2): 169-177. <https://dx.doi.org/10.1002/pds.5082>.
5. Brenner P, Brandt L, Li G et al. Treatment-resistant depression as risk factor for substance use disorders-a nation-wide register-based cohort study. *Addiction* 2019; 114(7): 1274-1282. <https://dx.doi.org/10.1111/add.14596>.
6. Denee T, Kerr C, Ming T 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.026>.
7. DiBernardo A, Lin X, Zhang Q et al. Humanistic outcomes in treatment resistant depression: a secondary analysis of the STAR*D study. *BMC Psychiatry* 2018; 18(1): 352. <https://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1920-7>.
8. Döme P, Kunovszki P, Takacs P 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. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245510>.
9. Fife D, Feng Y, Wang MY et al. Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in Taiwan. *Psychiatry Res* 2017; 252: 277-283. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.006>.
10. Galecki P, Samochowiec J, Mikulowska M et al. Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment. *J Clin Med* 2022; 11(3): 480. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11030480>.

11. Gronemann FH, Petersen J, Alulis S et al. Treatment patterns in patients with treatment-resistant depression in Danish patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2021; 287: 204-213. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.029>.
12. Huang SS, Chen HH, Wang J et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1186/s12888-020-02935-z>.
13. Kim N, Cho SJ, Kim H et al. Epidemiology of pharmaceutically treated depression and treatment resistant depression in South Korea. *PLoS One* 2019; 14(8): e0221552. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221552>.
14. Lahteenvuo M, Taipale H, Tanskanen A et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.010>.
15. Liu X, Mukai Y, Furtek CI et al. Epidemiology of Treatment-Resistant Depression in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021; 83(1): 21m13964. <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.21m13964>.
16. Lundberg J, Cars T, Loov SA 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. <https://dx.doi.org/10.1111/acps.13414>.
17. Perez-Sola V, Roca M, Alonso J et al. Economic impact of treatment-resistant depression: A retrospective observational study. *J Affect Disord* 2021; 295: 578-586. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.036>.
18. Rizvi SJ, Grima E, Tan M et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can J Psychiatry* 2014; 59(7): 349-357. <https://dx.doi.org/10.1177/070674371405900702>.
19. Sharman Moser S, Chodick G, Gelerstein S et al. Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry* 2022; 22(1): 541. <https://dx.doi.org/10.1186/s12888-022-04184-8>.
20. Soares B, Kanevsky G, Teng CT et al. Prevalence and Impact of Treatment-Resistant Depression in Latin America: a Prospective, Observational Study. *Psychiatr Q* 2021; 92(4): 1797-1815. <https://dx.doi.org/10.1007/s11126-021-09930-x>.
21. Souery D, Oswald P, Massat I 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. <https://dx.doi.org/10.4088/jcp.v68n0713>.

22. Szukis H, Joshi K, Huang A et al. Economic burden of treatment-resistant depression among veterans in the United States. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(8): 1393-1401. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2021.1918073>.
23. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar - Dezember 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.
25. Ratiopharm. Opipramol-ratiopharm Filmtabletten [online]. 2015 [Zugriff: 25.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0 [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Esketamin (therapieresistente Major Depression) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-24_esketamin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie; Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI) [online]. 2021 [Zugriff: 25.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_BAnz.pdf.
29. Lundbeck. Vortioxetin (Brintellix); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/dossier>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 25.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7780/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_TrG.pdf.

31. Steffen A, Holstiege J, Akmatov M et al. Zeitliche Trends in der Diagnoseprävalenz depressiver Störungen: eine Analyse auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2017. 2019. <https://dx.doi.org/10.20364/VA-19.05>.
32. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Trazodonneuraxpharm. Stand: Februar 2015. 2015.
33. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Venlafaxin-neuraxpharm 300 mg Retardtabletten. Stand: September 2021. 2021.
34. H. Lundbeck. Fachinformation CIPRALEX 10 mg/20 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022. 2022.
35. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Tranylcypromin neuraxpharm. Stand: Dezember 2021. 2021.
36. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Imipraminneuraxpharm. Stand: Dezember 2020. 2020.
37. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation MILNAnauraX. Stand: Dezember 2020. 2020.
38. Neuraxpharm Arzneimittel. Fachinformation Mianserinneuraxpharm. Stand: Dezember 2020. 2020.
39. T. A. D. Pharma. Fachinformation Quentiax retard 50 mg/-150 mg/-200 mg/-300 mg Retardtabletten. Stand: November 2016. 2016.
40. GlaxoSmithKline. Fachinformation Quilonum retard. Stand: Juli 2015. 2015.
41. AbZ Pharma. Fachinformation Mirtazapin AbZ Filmtabletten. Stand: Februar 2021. 2021.
42. Lehnhardt FG, Dohle I, Sartorius A et al. Kostenstrukturanalyse der Elektrokonvulsionstherapie innerhalb eines leistungsorientierten Krankenhausbudgets. Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86(11): 680-689. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-118337>.
43. InEK. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. PEPP-Entgeltkatalog Version 2023. 2023.
44. InEK. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH. Abschlussbericht Weiterentwicklung des pauschalierenden Entgeltsystems für Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP) für das Jahr 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 17.02.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12731/file/Abschlussbericht-PEPP_2023_2022-12-20.pdf.
45. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser [online]. 2023 [Zugriff: 27.04.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org>.