

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vortioxetin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.05.2015 übermittelt.

Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- Leichte Episode einer Major Depression:

Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie.

- Mittelgradige Episode einer Major Depression:

Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

- Schwere Episode einer Major Depression:

Die Arzneimitteltherapie erfolgt mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Für die Nutzenbewertung ergaben sich dabei aus der Fachinformation von Vortioxetin 2 Fragestellungen. Dies sind die Behandlung der akuten Symptomatik (Akuttherapie) und die Rückfallprävention nach dem Erreichen der Remission (Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie). Der pU bearbeitete im Dossier jedoch ausschließlich die Fragestellung der Akuttherapie.

Für die Akuttherapie hat der pU keine Studien für die Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression vorgelegt.

Für die Bewertung einer Akuttherapie von mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression wählte der pU ausschließlich eine Arzneimitteltherapie mit dem Wirkstoff Citalopram als Vertreter der SSRI als Vergleichstherapie. Bei der Wahl der Vergleichstherapie für die Patienten mit schweren Episoden wick der pU von der Festlegung

der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er nicht das Angebot der Psychotherapie berücksichtigte.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wahl des pU folgend Citalopram als Vertreter der SSRI als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt. Für die Behandlung von Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression wurde in Übereinstimmung mit dem G-BA ein Angebot der psychotherapeutischen Behandlung als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. Für die Akuttherapie wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Laufzeit von mindestens 6 Wochen berücksichtigt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Laufzeit auf 6 bis 8 Wochen eingeschränkt hat.

Zusätzliche Fragestellung des pU

Der pU legte in seinem Dossier zusätzlich eine RCT mit einem direkten Vergleich von Vortioxetin und Agomelatin vor. Dieser Vergleich wurde abweichend vom pU in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Agomelatin keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Akuttherapie

Entsprechend seiner Definition der Vergleichstherapie betrachtete der pU die Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden zunächst gemeinsam und untersuchte im Anschluss eine mögliche Effektmodifikation durch den Schweregrad.

Ausgehend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit schweren Episoden wurde geprüft, ob in den Studien des pU eine psychotherapeutische Behandlung angeboten wurde. Die Prüfung ergab, dass eine laufende oder geplante psychotherapeutische Behandlung in allen Studien mit Vortioxetin ausgeschlossen war. Ebenfalls war eine Psychotherapie in den meisten Studien zu Citalopram ein Ausschlusskriterium oder es fanden sich keine Angaben hierzu. In der vorliegenden Bewertung wurde unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets und der Patientenpartizipation bei Therapieentscheidungen angenommen, dass sich die Patienten mit schweren Episoden im Rahmen der Entscheidung für die Teilnahme an den vom pU vorgelegten Studien gegen eine psychotherapeutische Behandlung entschieden haben. Auf Basis dieser Studien könnte daher ein Zusatznutzen nur für Patienten mit mittelgradigen Episoden und Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, abgeleitet werden.

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse waren jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies lag maßgeblich daran, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt hat und damit die vorliegende Evidenz

unvollständig berücksichtigte. Hinzu kam, dass der Studienpool des pU bereits vor der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich potenziell unvollständig war, zum anderen aber auch Studien beinhaltete, die aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierungen nicht relevant sind.

Kritik am Vorgehen des pU bei der Auswahl von Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich

In Ermangelung direkt vergleichender RCT führte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Vortioxetin vs. Citalopram mit Placebo als Brückenkomparator durch. Für den indirekten Vergleich identifizierte der pU zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram. Im Weiteren nahm der pU allerdings eine Auswahl von Studien für die Meta-Analysen innerhalb des indirekten Vergleichs vor. Er ging dabei in 2 Schritten vor.

Bei der Prüfung der Homogenität der Studien auf der Seite von Vortioxetin identifizierte der pU im Rahmen einer Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung der Symptomatik der Depression die Regionalität der Studien (Europa: Studien mit $\geq 80\%$ europäischen Patienten, USA: Studien mit 100 % Patienten aus den USA und andere: Studien, die weder Europa noch den USA zugeordnet werden konnten) als entscheidenden erklärenden Faktor für die substantielle Heterogenität im Pool der Vortioxetin-Studien. Aufgrund der Heterogenitätsbetrachtungen auf der Seite von Vortioxetin beschränkte der pU den Studienpool für den indirekten Vergleich auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation).

Anschließend wählte der pU auf der Seite von Citalopram ebenfalls den Pool der Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation aus, obwohl im Gesamtpool der Citalopram-Studien keine Heterogenität vorlag. Die Beschränkung auf die Studien mit einem Anteil von $\geq 80\%$ Europäern führte dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden und damit die Evidenz für den indirekten Vergleich maßgeblich eingeschränkt wurde.

Unabhängig von der Frage, ob die Beschränkung auf die europäischen Patienten gerechtfertigt ist, hätte der pU die Möglichkeit gehabt, die Ergebnisse der Teilpopulationen der europäischen Patienten aus 5 weiteren Studien zu Vortioxetin mit einem relevantem Anteil an Europäern (zwischen 50 und 70 %), die er zur Region „Andere“ zugeordnet hat, in die Analyse einzubeziehen. Diese Möglichkeit ließ der pU jedoch unberücksichtigt, obwohl ihm die patientenindividuellen Daten vorlagen.

Selbst wenn dem pU diese Möglichkeit nicht zur Verfügung gestanden hätte, hätte er zumindest durch Sensitivitätsanalysen untersuchen müssen, ob die Ergebnisse durch den Ausschluss der Studien mit einem relevanten Anteil an Europäern beeinflusst worden wären.

Ein weiterer Kritikpunkt im Vorgehen des pU betrifft die Faktoren, die der pU in seinen Heterogenitätsbetrachtungen berücksichtigt hat. Der pU überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression. Der pU hätte jedoch prüfen müssen, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.

Ungeachtet dessen ist aber auch die Untersuchung der „regionalen Heterogenität“ des pU unzureichend. Der pU führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pU untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle seines Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.

Fragestellung 2: Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Akuttherapie wie folgt bewertet: Es gibt für Patienten aller Schweregrade und unabhängig von ihrer Entscheidung für oder gegen eine Psychotherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ebenfalls gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Rückfallprävention unter der Erhaltungstherapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte Episoden ▪ mittelgradige Episoden ▪ schwere Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Arzneimitteltherapie ▪ SSRI: Citalopram ▪ SSRI: Citalopram Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Akuttherapie und Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie</p> <p>c: sowohl bei Patienten, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben, als auch bei Patienten, die sich für eine Psychotherapie entschieden haben</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.