

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.03.2021 übermittelt.

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben	<ul style="list-style-type: none">▪ eine Augmentation mit Lithiumoder▪ eine Augmentation mit Quetiapin retardoder▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^eoder▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage. d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt. e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>	

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) eingeschlossen. Die erforderliche Mindeststudiendauer für die vorliegende Fragestellung beträgt 6 Wochen für die Akutbehandlung sowie 24 Wochen für die Erhaltungstherapie.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Zwar identifiziert der pU die beiden direkt vergleichenden RCTs ESKETINTRD3002 (nachfolgend als TRANSFORM-2 bezeichnet) und ESKETINTRD3005 (nachfolgend als TRANSFORM-3 bezeichnet) und stellt deren Ergebnisse im Dossier dar, zieht diese jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Esketamin heran. Dies ist sachgerecht. Die randomisierte Behandlungsphase beider Studien ist mit 4 Wochen zu kurz, um Aussagen zum Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet der therapieresistenten Major Depression abzuleiten. Zudem wird in beiden Studien lediglich die Akuttherapie untersucht. Daten zur Erhaltungstherapie liegen nicht vor. Zusätzlich zu der zu kurzen Studiendauer sind die Studien TRANSFORM-2 und TRANSFORM-3 auch aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. In beiden Studien erfolgte ein Vergleich von Esketamin mit Placebo, jeweils in Kombination mit einem neu initiierten Antidepressivum (SNRI oder SSRI). Für eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wäre entsprechend der vom G-BA benannten Option eine Vorbehandlung mit einer antidepressiven Monotherapie Voraussetzung (Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse). Dies war in keiner der beiden Studien gewährleistet.

Für die Langzeitbehandlung mit Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI identifiziert der pU die 1-armige Studie ESKETINTRD3004 (nachfolgend als SUSTAIN-2 bezeichnet) und legt einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Für diesen stellt der pU die Ergebnisse der Studie SUSTAIN-2 den Daten einer prospektiven, europäischen Kohortenstudie bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression (im Folgenden als TRD-Kohorte bezeichnet) gegenüber. Auch diese Daten zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien wegen der nicht durchführbaren Analysen zu Sicherheitsendpunkten Limitationen aufweise. Die Einschätzung des pU ist sachgerecht.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin in Kombination mit einem SSRI oder SNRI im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und

Patienten mit therapieresistenter Major Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens 2 unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen 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 in Kombination mit einem SSRI oder SNRI.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine Augmentation mit Lithium oder ▪ eine Augmentation mit Quetiapin retard oder ▪ die Kombination mit einem 2. Antidepressivum^e oder ▪ ein Wechsel der antidepressiven Monotherapie auf eine andere Substanzklasse Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 in beiden Behandlungsarmen einer Studie angeboten werden. c. Die elektrokonvulsive Therapie (EKT) hat einen therapeutischen Stellenwert in der Behandlung der therapieresistenten Depression, allerdings erst nach Versagen der oben genannten Optionen. Daher kommt diese im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage. d. Eine Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) der antidepressiven Monotherapie wird vorausgesetzt. e. Für die Kombinationstherapie mit einem 2. Antidepressivum kommen die Wirkstoffe Mianserin oder Mirtazapin infrage.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.