

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 einer oralen antidepressiven Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und 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.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und 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	Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von ^b <ul style="list-style-type: none">▪ Krisenintervention / Psychotherapie▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation^c▪ elektrokonvulsiver Therapie
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden. c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevanten Studien zum Vergleich von Esketamin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU für die Nutzenbewertung die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 heran. Bei den 3 Studien handelt es sich um RCTs zum Vergleich von Esketamin mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression und gegenwärtigen Suizidgedanken mit Handlungsabsicht, wodurch aus ärztlicher Sicht die Notwendigkeit einer akuten psychiatrischen Hospitalisierung gegeben ist. Die vom pU vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Esketamin nicht geeignet, da in diesen Studien Esketamin nicht mit einer der Festlegung des G-BA entsprechenden Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes verglichen wird.

Inadäquate Umsetzung einer Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes in den vom pU vorgelegten Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes benannt. Darunter zu berücksichtigen sind die Krisenintervention / Psychotherapie, die medikamentöse Akuttherapie (zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe), das Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation und die elektrokonvulsive Therapie (EKT). Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst somit sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Therapieoptionen.

In den vom pU vorgelegten Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 haben die Patientinnen und Patienten neben der Studienmedikation (Esketamin bzw. Placebo) zusätzlich eine antidepressive Therapie (Monotherapie oder zuzüglich Augmentationstherapie) sowie gegebenenfalls eine Begleittherapie mit z. B. Benzodiazepinen erhalten. Somit wurden lediglich die medikamentösen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie umgesetzt. Die nicht medikamentösen Therapieoptionen wurden hingegen nicht angemessen umgesetzt.

So war der Einsatz von EKT in allen 3 Studien nicht erlaubt, obwohl es keine sichtbare medizinische Rationale gibt, warum für die Patientinnen und Patienten in den Studien EKT nicht als Therapieoption infrage gekommen wäre. Der pU gibt lediglich an, dass die Anwendung der EKT in den Studien nicht möglich war, auch wenn diese gemäß S3-Leitlinie eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet darstelle. Insgesamt ist davon auszugehen, dass für die Patientinnen und Patienten in den Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 die EKT eine relevante und notwendige Therapieoption gewesen wäre, der Ausschluss dieser Therapieoption ist daher im Hinblick auf eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht.

Hinzu kommt, dass anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden kann inwieweit in den Studien psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention oder andere Maßnahmen zur Krisenintervention angemessen umgesetzt wurden.

Aufgrund der fehlenden Therapieoption einer EKT, sowie der unklaren Umsetzung von Krisenintervention / Psychotherapie erlauben die Studien SUI3001, SUI3002 und SUI2001 keinen Vergleich von Esketamin mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher sind sie für die Ableitung des Zusatznutzens von Esketamin nicht geeignet.

Für die Bewertung von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie bei erwachsenen Patientinnen und 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, liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie 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 einer oralen antidepressiven Therapie.

Tabelle 3: Esketamin in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und 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	Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes unter Berücksichtigung von ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krisenintervention / Psychotherapie ▪ medikamentöser Akuttherapie zur Behandlung von Angst, Schlaflosigkeit, psychotischer Symptome, Unruhe ▪ Einleiten einer adäquaten antidepressiven Medikation bzw. Optimierung der bestehenden Medikation^c ▪ elektrokonvulsiver Therapie 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zweckmäßige Vergleichstherapie definiert in diesem Kontext die Standardtherapie in dieser Therapiesituation. Daher wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Studie Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen entsprechend der genannten Therapie nach Maßgabe der Ärztin oder des Arztes adäquat behandelt werden. c. Bei der Auswahl von Antidepressiva ist das ggf. erhöhte Suizidrisiko in der Einleitungsphase zu berücksichtigen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.