

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.