

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vortioxetin**

Vom 15. Oktober 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vortioxetin ist der 1. Mai 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. April 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie auf Basis des vom IQWiG erstellten Addendums zur

Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vortioxetin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vortioxetin (Brintellix®) gemäß Fachinformation:

Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer leichten Episode einer Major Depression:

Beobachtendes Abwarten (zur Behandlung leichter depressiver Episoden ist in der Regel keine Arzneimitteltherapie erforderlich).

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer mittelgradigen Episode einer Major Depression:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer schweren Episode einer Major Depression:

Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der Episoden der Major Depression stehen eine Reihe an zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Trizyklika und Tetrazyklika), z. B. Amitriptylin und Maprotilin
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Citalopram und Fluoxetin
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Duloxetin und Venlafaxin
- Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Reboxetin
- Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Bupropion
- Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, z. B. Mirtazapin
- Reversible und irreversible Monoaminoxidasehemmer, z. B. Moclobemid und Tranylcypromin
- Melatoninrezeptor-Agonisten und 5-HT_{2c}-Antagonisten, z. B. Agomelatin
- Dual-serotonerge Antidepressiva, z. B. Trazodon
- Lithiumsalze
- Phytopharmaka, z. B. Johanniskraut

zu 2.

Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung sind psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend der Psychotherapierichtlinie erstattungsfähig. Bei mittelschweren depressiven Episoden soll diese den Patienten im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung als alternative Behandlungsform neben der medikamentösen Therapie angeboten werden. Die verschiedenen Methoden der Psychotherapie werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung des Krankheitsbildes individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter, sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan mit oder ohne Kombination einer medikamentösen Therapie zur Anwendung kommen kann. Bei der Behandlung schwerer Episoden erfolgt eine kombinierte Behandlung aus Arzneimittel- und Psychotherapie.

zu 3.

Im Anwendungsgebiet liegt kein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt für den Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin ein Beschluss des G-BA vom 12. Januar 2010 zum Verordnungsausschluss vor.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.

Für die Behandlung der Episoden der Major Depression werden im deutschen Versorgungskontext neben medikamentösen Therapien ebenso nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen angewendet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von leichten depressiven Episoden dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann.

In Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, klinischen Faktoren sowie der Patientenpräferenz finden zur Behandlung mittelgradiger depressiver Episoden psychotherapeutische Maßnahmen (siehe unter 2.) oder eine medikamentöse Therapie sowie – zur Behandlung schwerer Episoden – eine Kombination von Arzneimittel- und Psychotherapie Anwendung.

Bei den Wirkstoffen aus der Gruppe der SSRI handelt es sich um Substanzen, die sich durch ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis auszeichnen. Unter Berücksichtigung der gut bekannten Nebenwirkungsprofile weisen die SSRI eine hohe Anwendungssicherheit sowie eine im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen geringere Notwendigkeit eines ambulanten Therapiemonitorings auf. Zudem sind die SSRI aufgrund ihres langjährigen und umfangreichen Einsatzes mit hohen Versorgungsanteilen in der Behandlung von Depressionen in der praktischen Anwendung erprobt.

Demgegenüber besteht bei vergleichbarer Wirksamkeit mit der Gruppe der SSRI für die Trizyklika ein Nachteil in Bezug auf die Nebenwirkungen. Zu nennen sind hier vor allem anticholinerge und kardiotoxische Effekte, welche im Vergleich zu anderen Antidepressiva eher ein schrittweises Aufdosieren und Monitoring erfordern. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Zur Gruppe der Tetrazyklika zählen Mianserin und Maprotilin. Aus den vorliegenden wenigen Daten aus der Evidenz zu den beiden Wirkstoffen kann nicht abgeleitet werden, dass Mianserin oder Maprotilin im Anwendungsgebiet als für einen Großteil der betroffenen Patienten geeignete Wirkstoffe zur Behandlung einer depressiven Erkrankung darstellen. Mianserin bzw. Maprotilin kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Die als Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) bezeichneten Wirkstoffe Duloxetin und Venlafaxin werden nicht als zweckmäßige Therapie für die

überwiegende Mehrheit der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eingestuft. Die SSNRI stellen aufgrund zusätzlicher Risiken eine sekundäre Therapieoption für einzelne Patienten dar. Bezogen auf die Therapieziele ergeben sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression keine Vorteile für Duloxetin gegenüber der Klasse der SSRI. Zudem zeigt sich für Duloxetin im Vergleich zu den SSRI ein Nachteil bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für Venlafaxin zeigt sich in der ambulanten Therapie zwar ein Vorteil im Vergleich zu den SSRI für den Morbiditätsendpunkt „Ansprechen“. Jedoch scheint dies eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad zu gelten. Im Vergleich zu SSRI besteht dagegen ein Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Bupropion weist ein dosisabhängiges Risiko für Krampfanfälle auf. Gleichzeitig zeigt sich im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen kein deutlicher Wirksamkeitsvorteil.

Das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin hat im Vergleich zu anderen Antidepressiva keinen Vorteil bezüglich der patientenrelevanten Zielgrößen der Depressionsbehandlung. Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse weist Mirtazapin gegenüber einigen anderen Wirkstoffen einen größeren Schaden auf. Bedingt durch das pharmakodynamische Wirkprofil treten sehr häufig Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Sedierung sowie Mundtrockenheit auf.

Die Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) Moclobemid und Tranylcypromin führen durch die Blockade des Monoaminoxidase-Abbauges zu einer erhöhten Konzentration der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Da Tranylcypromin die Enzyme MAO-A und MAO-B irreversibel hemmt, besteht hier das Risiko des sogenannten Tyramin-Effektes, bei dem eine gleichzeitige Zufuhr tyraminhaltiger Nahrungsmittel zu Blutdrucksteigerungen bis hin zu Hochdruckkrisen führen kann. Der reversible MAO-Hemmer Moclobemid hemmt vorzugsweise das Enzym MAO-A, sodass auch hier für die genannten Neurotransmitter typische Nebenwirkungen zu beobachten sind. Allerdings bestehen im Gegensatz zu Tranylcypromin für Moclobemid keine Ernährungsbeschränkungen bezüglich tyraminhaltiger Nahrungsmittel. Aufgrund der unspezifischen Wirkweise und der bestehenden Nebenwirkungen bzw. des Risikos eines Tyramin-Effektes bei einem nicht festzustellenden Wirkungsvorteil gegenüber anderer Substanzgruppen gelten die MAO-Hemmer nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl im Indikationsgebiet.

Agomelatin wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage mit Hinweisen auf eine Unterlegenheit gegenüber den SSRI in der Wirksamkeit bei der Akuttherapie nicht als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet. Gleichzeitig besteht aufgrund der potentiellen Lebertoxizität ein im Vergleich der Therapiealternativen ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis. Zudem sollte der Wirkstoff aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht bei Patienten ≥ 75 Jahren angewendet werden.

Aufgrund der ungenügenden Datenlage zu Trazodon lassen sich auf der Grundlage der Evidenz basierend keine geeigneten Aussagen zum Stellenwert ableiten.

Lithiumsalze werden bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva sowie bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva, eingesetzt. Lithiumsalze sind bereits aufgrund der Zulassung dem Einsatz bei Patienten in besonderen Therapiesituationen vorbehalten.

Das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut unterliegt zur Behandlung mittelschwerer depressiver Episoden der Verschreibungspflicht und ist somit für diese Indikation

erstattungsfähig. Aufgrund der fehlenden Zulassung für die Behandlung schwerer depressiver Episoden und fehlender Daten zur Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses stellt das Phytopharmakon keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Zusammengenommen erfüllen die o. a. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen der Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva, reversiblen und irreversiblen Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Agomelatin, Trazodon, Lithiumsalze sowie Phytopharmaka unter Berücksichtigung der Evidenz, der Fachinformationen und weiterer Zulassungsunterlagen sowie der Erfahrungen in der praktischen Anwendung nicht die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“.

Die Wirkstoffgruppe der SSRI hat dagegen eine umfangreiche Evidenz- und Leitlinien-Beleglage, ist als primäre Therapie für die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“ vorrangig einzusetzen und darüber hinaus in der praktischen Anwendung bewährt und etabliert. Daher sind die SSRI für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst entsprechend des Anwendungsgebietes von Vortioxetin ausschließlich orale Darreichungsformen, da parenterale Applikationen (z. B. Citalopram-Infusionslösungskonzentrat) in der Regel nicht für eine Langzeittherapie verwendet werden.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei denen trotz adäquater pharmakologischer antidepressiver Vortherapie weiterhin mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht, und bei denen sowohl der behandelnde Arzt als auch die Patienten selbst einen Wechsel des Antidepressivums anstreben.

Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.²

Die Daten zum Vergleich gegen Agomelatin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Vortioxetin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

² European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/699150/2013, Brintellix – Assessment report for an initial marketing authorisation application (EPAR), 2013. (letzter Zugriff: 30. September 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vortioxetin wie folgt bewertet:

a) Leichte Episode einer Major Depression

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist eine medikamentöse therapeutische Intervention in der Krankheitssituation „leichte Episode einer Major Depression“ medizinisch in der Regel nicht indiziert.³ Das zugelassene Anwendungsgebiet schließt jedoch den Einsatz von Vortioxetin bei Patienten mit leichter Episode einer Major Depression nicht aus. Da diese Patienten in den vorgelegten Studien nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression vor. Ein Zusatznutzen für dieses Patientenkollektiv gilt daher als nicht belegt.

b) Mittelgradige Episode einer Major Depression

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei mittelgradigen Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Schwere Episode einer Major Depression

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei schweren Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens bei mittelgradiger und schwerer Episode einer Major Depression gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer aus der Wirkstoffklasse der SSRI den Wirkstoff Citalopram gewählt.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten aktiv kontrollierten, direktvergleichenden Studien von Vortioxetin gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte, führte er einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo durch.

³ DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPTk, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt verändert: Juni 2015. www.depression.versorgungsleitlinie.de; (letzter Zugriff: 23. September 2015).

Für den indirekten Vergleich schloss der pharmazeutische Unternehmer zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram ein. Im Weiteren nahm der pharmazeutische Unternehmer eine Auswahl von Studien für die Meta-Analysen innerhalb des indirekten Vergleichs vor. Er ging dabei in 2 Schritten vor. Zunächst betrachtete der pharmazeutische Unternehmer die Studien auf der Seite von Vortioxetin im Rahmen einer Meta-Analyse. Aufgrund von Heterogenitätsbetrachtungen für den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“ beschränkte der pharmazeutische Unternehmer den Studienpool auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation). Anschließend wählte er 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 vom Unternehmer vorgenommene Selektion der Studien führte insgesamt dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.

Der pharmazeutische Unternehmer 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 depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, 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.

Der pharmazeutische Unternehmer 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 pharmazeutische Unternehmer 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 des Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.

Schließlich hat der pharmazeutische Unternehmer bei der Betrachtung der Heterogenität 4 Studien einbezogen, die aufgrund von nichtzulassungskonformen initialen Dosierungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die initiale Dosierung von Vortioxetin beträgt laut Fachinformation 10 mg/Tag. Vortioxetin wurde je nach Studie in unterschiedlichen Dosierungen von 1 bis 20 mg/Tag verabreicht. Die Dosierung von Citalopram betrug je nach Studie 10 bis 60 mg/Tag. Die Studienarme mit nichtzulassungskonformen Dosierungen wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Dies waren die Arme mit Vortioxetin 1 oder 2,5 mg/Tag unabhängig vom Alter sowie 5 mg/Tag für Patienten < 65 Jahre und die Arme mit Citalopram 10 mg/Tag (für Patienten ≤ 65 Jahre) und 60 mg/Tag.

Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass

der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.

Eine psychotherapeutische Behandlung stellte bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.

Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt. Eine Major Depression kann mit relevanten Beeinträchtigungen der Kognition einhergehen. Zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ legt der pharmazeutische Unternehmer Daten im indirekten Vergleich vor, der jedoch aus den oben dargestellten Gründen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Da keine weiteren Vergleiche vorgelegt wurden, kann dieser Endpunkt nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die EMA hat die Anerkennung einer von der antidepressiven Wirkung unabhängigen Wirksamkeit von Vortioxetin auf die Kognition im Bewertungsverfahren abgelehnt.⁴

Für die Gruppe der Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder bei Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln liegt gemäß der Fachinformation der SSRI Citalopram und Escitalopram eine Gegenanzeige vor. In den Fachinformationen zu Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin werden Verlängerungen des QT-Intervalls als Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit thematisiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat allerdings im vorgelegten indirekten Vergleich diese Nebenwirkung nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.

Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des indirekten Vergleiches keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor.

Das IQWiG wurde mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten ergänzenden Auswertungen des indirekten Vergleichs beauftragt.

Die ergänzenden Unterlagen beinhalten Auswertungen der Endpunkte „Ansprechen“ und „Remission“ anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit ≥ 80 % Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.

Weitere Analysen wurden zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat für die Endpunkte Ansprechen und Remission durchgeführt, außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ vorgelegt. Diese Analysen basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit wie oben dargelegt ungeeigneten Studienpool wie die Analysen im Dossier.

⁴ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/699150/2013, Brintellix – Assessment report for an initial marketing authorisation application (EPAR), 2013. (letzter Zugriff: 30. September 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf

Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.

Für den indirekten Vergleich wurden Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen berücksichtigt. Aus dieser Auswahl ergibt sich, dass der pharmazeutische Unternehmer nur die akute Therapiephase betrachtet hat und keine Aussagen zur ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt) aus den Studien ableitbar sind.

Das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer Major Depression umfasst die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt). Es ist davon auszugehen, dass nach einer initialen Behandlung mit einem Antidepressivum die Therapie kontinuierlich weitergeführt wird. Neben den Daten einer Therapiedauer von 6 bis 8 Wochen sind ebenfalls Daten zur Rückfallprophylaxe erforderlich.

Insgesamt ist daher der Zusatznutzen für die gesamte Behandlung einer Episode einer Major Depression nicht belegt.

Die Studie LuAA21004_318 beinhaltet einen randomisierten, doppelblinden direkten Vergleich zwischen Vortioxetin und dem SSRI Escitalopram. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer diese Studie aus dem indirekten Vergleich ausgeschlossen, da kein für die Methodik des indirekten Vergleichs notwendiger Placeboarm vorlag. Da es sich um eine direkte Vergleichsstudie gegenüber einer Substanz der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, wurde das IQWiG mit der ergänzenden Bewertung der Studie LuAA21004_318 beauftragt.

Ziel der Studie war es, die Effekte von Vortioxetin auf die Sexualfunktion im Vergleich zu Escitalopram über einen Zeitraum von 8 Wochen bei Erwachsenen, die unter ausreichender antidepressiver Pharmakotherapie mit SSRI eine sexuelle Dysfunktion entwickelten, zu bestimmen. Eingeschlossen wurden 447 stabil mit Citalopram, Paroxetin oder Sertralin behandelte Depressionspatienten mit sexueller Dysfunktion entsprechend des *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ-14). Es erfolgte randomisiert eine Umstellung auf die Studienmedikation. Primärer Endpunkt war die Veränderung des CSFQ-14 nach 8 Wochen. Weitere Endpunkte umfassten ergänzende Auswertungen zur Sexualfunktion und Veränderungen der depressiven Symptomatik (entsprechend der *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* MADRS).

Die Studie zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion. Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die mittlere Änderung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48–4,02], $p = 0,013$). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges' g lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05–0,48], $p = 0,016$). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37; 95 %-KI [0,93–2,03]; $p = 0,112$) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von ≥ 3 Punkten aufwiesen (OR 1,50; 95 %-KI [0,99–2,29]; $p = 0,057$) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Darüber hinaus ist die Studie für eine Bewertung der depressiven Symptomatik ungeeignet. Da aufgrund der Einschlusskriterien Auswertungen für therapienaive Patienten oder Patienten, die auf die vorherige Therapie nicht angesprochen haben, nicht vorlagen, war keine Untersuchung der Akuttherapie möglich. Die Studie war daher prinzipiell eher geeignet, die Erhaltungstherapie zu überprüfen, allerdings ist die Behandlungsdauer in der randomisierten Phase (8 Wochen) zu kurz für eine Bewertung des Zusatznutzens.

Aus der Studie LuAA21004_318 ergeben sich daher insgesamt keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, insbesondere auch nicht für einen Zusatznutzen von Vortioxetin bei den sexuellen Nebenwirkungen einer antidepressiven medikamentösen Therapie mit SSRI.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Nutzenbewertung des IQWiG. Es ergibt sich eine Spanne von

Patientengruppe a)

ca. 574.000 – 747.000

Patientengruppe b)

ca. 1.655.000 – 1.758.000

Patientengruppe c)

ca. 1.140.000 – 1.164.000

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Auf die dort aufgeführten Abbruchkriterien sei insbesondere hingewiesen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brintellix® (Wirkstoff: Vortioxetin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. September 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. September 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben.

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (jeweils niedrigste bis höchste Erhaltungsdosis pro Tag) als

Berechnungsgrundlage herangezogen und entsprechende Spannen gebildet. Die initiale Dosis von Vortioxetin (10 mg) ist gemäß Fachinformation größer als die minimale Erhaltungsdosis (5 mg).

Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.

Die weiteren verfügbaren Wirkstärken wurden nicht berücksichtigt, da deren Kosten im Kostenbereich zwischen niedrigster und höchster Tages-Erhaltungsdosis abgebildet werden. Die flüssigen oralen Darreichungsformen werden nicht gesondert betrachtet, da es sich bei Berücksichtigung der Standarddosierungen nicht um die jeweils wirtschaftlichste Anwendung handelt. Entsprechend der Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass flüssige Darreichungsformen für dasselbe Patientenkollektiv in Frage kommen wie das der festen Darreichungsformen.

Die Jahrestherapiekosten können ggf. von denen der im Beschluss dargestellten Darreichungsformen der entsprechenden Wirkstoffe abweichen.

Psychotherapeutische Maßnahmen kommen je nach Schweregrad als zusätzliche Behandlung in Betracht. Da diese sowohl bei einer Vortioxetin-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen kann, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

Behandlungsdauer:

Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat drei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie final festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. April 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. April 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vortioxetin ist der 1. Mai 2015

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Mai 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vortioxetin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2015 statt. Das IQWiG wurde am 8. September 2015 beauftragt, die im Rahmen der Stellungnahme durch den pU nachgereichten Daten auszuwerten.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	1. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung IQWiG
AG § 35a	15. September 2015 29. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken