

IQWiG-Berichte – Nr. 190

**Kosten-Nutzen-Bewertung  
von Venlafaxin, Duloxetin,  
Bupropion und Mirtazapin im  
Vergleich zu weiteren  
verordnungsfähigen medika-  
mentösen Behandlungen**

**Abschlussbericht**

Auftrag: G09-01  
Version: 1.0  
Stand: 03.09.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

17.12.2009

**Interne Auftragsnummer:**

G09-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang J dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

**Externe Sachverständige:**

- Thomas Becker, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie II der Universität Ulm, Bezirkskrankenhaus Günzburg, Günzburg
- Sophie Brunner-Ziegler, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Annette Conrads-Frank, Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Hall in Tirol, Österreich
- Eva Esteban, Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Hall in Tirol, Österreich
- Barbara Fröschl, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Gerald Gartlehner, Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie, Donau-Universität Krems, Österreich
- Thomas Grobe, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung (ISEG), Hannover
- Josef Marksteiner, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie A, Landeskrankenhaus Hall, Österreich
- Ingrid Rosian-Schikuta, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Petra Schnell-Inderst, Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Hall in Tirol, Österreich
- Uwe Siebert, Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Hall in Tirol, Österreich
- Gaby Sroczynski, Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Hall in Tirol, Österreich
- Heidi Stürzlinger, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Johannes Zsifkovits, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

**Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Frank Gerd Sandmann
- Ralf Bender
- Yvonne-Beatrice Böhler
- Marion Danner
- Ch.-Markos Dintsios
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Corinna Kiefer
- Stefan K. Lhachimi
- Stefanie Reken
- Astrid Seidl
- Sibylle Sturtz
- Fabian Volz
- Siw Waffenschmidt
- Christoph Wagner
- Beate Wieseler

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xxvii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxxiii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>xxxvii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Umsetzung des Auftrags</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Derzeitige Regelung der Verordnungsfähigkeit</b> .....	<b>1</b>
<b>1.4 Definition und Eingrenzung des Krankheitsbilds</b> .....	<b>1</b>
<b>1.5 Epidemiologie und Krankheitslast</b> .....	<b>4</b>
<b>1.6 Krankheitsverlauf</b> .....	<b>5</b>
<b>1.7 Versorgungspfade und Versorgungsrealität</b> .....	<b>5</b>
<b>1.8 Therapieempfehlung in Deutschland</b> .....	<b>6</b>
<b>1.9 Krankheitskosten</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Gliederung und Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1 Gliederung der Kosten-Nutzen-Bewertung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2 Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung</b> .....	<b>16</b>
4.2.1 Prüfsubstanzen und Komparatoren .....	<b>16</b>
4.2.1.1 Auswahl von Komparatoren .....	<b>17</b>
4.2.1.2 Einbezug und Zusammenfassung von Komparatoren .....	<b>17</b>
4.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	<b>18</b>
<b>5 Nutzenbewertung</b> .....	<b>20</b>
<b>5.1 Methoden der Nutzenbewertung</b> .....	<b>20</b>
5.1.1 Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche.....	<b>20</b>
5.1.2 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die ergänzende Nutzenbewertung .....	<b>21</b>
5.1.3 Informationsbeschaffung.....	<b>22</b>
5.1.3.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	<b>22</b>

5.1.3.2	Suche nach weiteren Studien .....	23
5.1.3.3	Anfrage an Hersteller.....	23
5.1.3.4	Selektion relevanter Studien .....	23
5.1.4	Informationsbewertung von Primärstudien .....	24
5.1.5	Informationsbewertung von systematischen Übersichten .....	26
5.1.6	Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung .....	26
5.1.7	Informationssynthese und -analyse .....	26
5.1.7.1	Charakterisierung der Studien .....	26
5.1.7.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
5.1.7.3	Meta-Analyse.....	27
5.1.7.4	Sensitivitätsanalyse .....	31
5.1.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	31
<b>5.2</b>	<b>Änderung der Methodik im Projektverlauf .....</b>	<b>32</b>
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse der Nutzenbewertung.....</b>	<b>33</b>
5.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung, die in die adjustierten indirekten Vergleiche eingehen .....	33
5.3.2	Ergebnisse zur Remission .....	36
5.3.2.1	Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich.....	36
5.3.2.2	Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs .....	37
5.3.2.3	Sensitivitätsanalysen.....	40
5.3.3	Ergebnisse zum Ansprechen.....	43
5.3.3.1	Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich.....	43
5.3.3.2	Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs .....	45
5.3.3.3	Sensitivitätsanalysen.....	48
5.3.4	Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien).....	53
5.3.4.1	Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich.....	53
5.3.4.2	Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs .....	54
5.3.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	59
5.3.5	Ergebnisse zum Rückfall.....	66
5.3.5.1	Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich.....	66
5.3.5.2	Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs .....	67
5.3.5.3	Sensitivitätsanalysen.....	67
5.3.6	Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) .....	68
5.3.6.1	Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich.....	68
5.3.6.2	Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs .....	68
5.3.6.3	Sensitivitätsanalysen.....	69

5.3.7	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand der QLDS) .....	69
5.3.7.1	Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich.....	69
5.3.7.2	Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs .....	70
5.3.7.3	Sensitivitätsanalysen.....	72
5.3.8	Ergebnisse zu Rezidiven .....	73
<b>5.4</b>	<b>Zusammenfassung der Nutzenbewertung für die Kosten-Nutzen-Bewertung ...</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Kosten-Nutzen-Bewertung.....</b>	<b>75</b>
<b>6.1</b>	<b>Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung.....</b>	<b>76</b>
6.1.1	Konkretisierung der Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung.....	76
6.1.1.1	Population .....	76
6.1.1.2	Subgruppen .....	78
6.1.1.3	Endpunktspezifische Einbindung von Prüfsubstanzen und Komparatoren in die Kosten-Nutzen-Bewertung .....	78
6.1.1.4	Perspektive.....	81
6.1.1.5	Zeithorizont.....	81
6.1.1.6	Diskontierung .....	83
6.1.2	Modellkonzepterstellung .....	83
6.1.2.1	Einflussdiagramm .....	83
6.1.2.2	Modellierungstechnik .....	84
6.1.2.3	Software .....	84
6.1.2.4	Systematische Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien / Modellen.....	85
6.1.2.5	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Evaluationen .....	85
6.1.2.6	Informationsbeschaffung .....	85
6.1.2.6.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	85
6.1.2.6.2	Suche in weiteren Quellen .....	86
6.1.2.6.3	Selektion relevanter Studien .....	86
6.1.2.7	Bewertung und Extraktion eingeschlossener gesundheitsökonomischer Studien / Modelle.....	86
6.1.3	Bestimmung der Kosten .....	87
6.1.3.1	Ressourcenidentifikation .....	88
6.1.3.2	Mengenerfassung der Ressourcen .....	89
6.1.3.3	Bewertung der Ressourceneinheiten.....	89
6.1.3.4	Systematische Recherche nach Kostenstudien .....	90
6.1.3.5	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Literatur zur Bestimmung der Kosten .....	90
6.1.3.6	Informationsbeschaffung .....	90

6.1.3.6.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	90
6.1.3.6.2	Suche in weiteren Quellen .....	90
6.1.3.6.3	Selektion relevanter Studien .....	91
6.1.3.7	Informationsbewertung .....	91
6.1.4	Auswertung von Routinedaten der GKV zur Kostenbestimmung .....	92
6.1.4.1	Datengrundlage.....	92
6.1.4.2	Selektion der Analysepopulation .....	93
6.1.4.3	Ermittlung der Kosten.....	96
6.1.4.3.1	Kosten und Mengen im Leistungsbereich Arzneimittel.....	96
6.1.4.3.2	Kosten und Mengen im Leistungsbereich Krankenhaus.....	96
6.1.4.3.3	Kosten und Mengen bei Krankengeld / Arbeitsunfähigkeit.....	97
6.1.4.3.4	Kosten und Mengen im Leistungsbereich ambulante Versorgung .....	97
6.1.5	Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung.....	99
6.1.6	Expertenbefragung .....	100
6.1.7	Modellkalkulation .....	102
6.1.7.1	Basisfallanalyse .....	102
6.1.7.2	Ermittlung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises und Darstellung von Unsicherheit .....	103
6.1.7.3	Sensitivitätsanalysen.....	105
6.1.7.3.1	Darstellung der Unsicherheit für den Entscheidungsträger .....	106
6.1.7.3.2	Deterministische Sensitivitätsanalysen .....	106
6.1.7.3.2.1	Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der Parameterunsicherheit der verwendeten Modellparameter auf den Net Health Benefit.....	106
6.1.7.3.2.2	Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit unter Placebo auf den Net Health Benefit.....	107
6.1.7.3.3	Szenarioanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den NHB- Erwartungswert der jeweiligen Prüfsubstanz.....	108
6.1.7.3.4	Probabilistische Sensitivitätsanalysen.....	109
6.1.8	Modellvalidierung .....	111
6.1.9	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung bzw. Änderung der Regelung durch den G-BA im Projektverlauf .....	113
<b>6.2</b>	<b>Änderungen der Methodik im Projektverlauf .....</b>	<b>114</b>
<b>6.3</b>	<b>Zwischenergebnis Modell.....</b>	<b>116</b>
6.3.1	Modellkonzepterstellung .....	116
6.3.1.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	116
6.3.1.1.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche.....	116



6.3.1.1.2	Ergebnis der Suche in weiteren Quellen .....	117
6.3.1.1.3	Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht .....	118
6.3.1.1.4	Resultierender Studienpool .....	118
6.3.1.1.5	Berücksichtigung von Publikationen zur Modellerstellung / Ergebnisabgleich .....	118
6.3.1.2	Auswertung der gesundheitsökonomischen Publikationen / Modelle .....	128
6.3.2	Modellstruktur .....	128
6.3.2.1	Modellkonzept .....	128
6.3.2.2	Modellannahmen .....	132
6.3.2.2.1	Population und Endpunkte .....	133
6.3.2.2.2	Zykluslänge und Behandlungsdauer .....	133
6.3.2.2.3	Dosierung .....	134
6.3.2.2.4	Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch .....	134
6.3.2.2.5	Zweitlinientherapie .....	135
<b>6.4</b>	<b>Zwischenergebnisse der Kostenbestimmung.....</b>	<b>138</b>
6.4.1	Berücksichtigte Kostenbereiche .....	138
6.4.2	Nicht berücksichtigte Kosten .....	138
6.4.3	Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	139
6.4.3.1	Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche.....	139
6.4.3.2	Suche in weiteren Quellen .....	140
6.4.3.3	Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht....	141
6.4.3.4	Berücksichtigung von Publikationen für Kosten bei der Kostenbestimmung .....	141
6.4.3.5	Übersicht über die grundlegenden verwendeten Quellen der Kostenbestimmung und methodische Begründung .....	151
6.4.4	Kostenbestimmung nach Leistungsbereichen .....	153
6.4.4.1	Ambulante Leistungen .....	153
6.4.4.2	Arzneimittel .....	156
6.4.4.3	Stationäre Aufenthalte .....	158
6.4.4.4	Kombination mit Psychotherapie .....	159
6.4.4.5	Rehabilitation.....	160
6.4.4.6	Indirekte Kosten.....	162
6.4.4.7	Zuzahlungen der GKV-Versicherten .....	163
6.4.5	Zustandsbezogene Kostenbestimmung nach Kostenbereichen .....	164
6.4.5.1	Ambulante Leistungen .....	165
6.4.5.2	Arzneimittel .....	166
6.4.5.3	Psychotherapie .....	169

6.4.5.4	Anteile der Patienten nach Zuständen für alle Kostenbereiche .....	170
6.4.6	Zusammenfassende Darstellung der Kostenergebnisse .....	172
<b>6.5</b>	<b>Ergebnisse der Expertenbefragungen.....</b>	<b>184</b>
<b>6.6</b>	<b>Zusammenfassende Übersicht über die Parameterwerte, die in das Modell und die Sensitivitätsanalysen eingehen .....</b>	<b>187</b>
6.6.1	Inputparameter Basisfallanalyse.....	187
6.6.2	Inputparameter für die deterministischen Sensitivitätsanalysen .....	189
6.6.2.1	Inputparameter für die Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der Parameterunsicherheit der verwendeten Modellparameter auf den Net Health Benefit .....	189
6.6.2.2	Inputparameter für Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit unter Placebo auf den Net Health Benefit .....	194
6.6.3	Szenarioanalysen .....	194
6.6.4	Inputparameter der probabilistischen Sensitivitätsanalysen.....	199
<b>6.7</b>	<b>Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung.....</b>	<b>201</b>
6.7.1	Basisfallanalysen: Darstellung der Effizienzgrenzen.....	201
6.7.2	Szenario 1, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertengemeinschaft .....	203
6.7.3	Szenario 2, über die Studiendauer hinausgehender 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertengemeinschaft .....	213
6.7.4	Szenario 3, über die Studiendauer hinausgehender 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive (im engeren Sinne) .....	219
6.7.5	Zusammenfassung der Ergebnisse der Effizienzgrenzen .....	224
<b>6.8</b>	<b>Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen.....</b>	<b>226</b>
6.8.1	Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit .....	226
6.8.1.1	Ergebnisse zum Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	226
6.8.1.2	Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	234
6.8.1.3	Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ .....	242
6.8.1.4	Zusammenfassung Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der Unsicherheit der verwendeten Modellparameter auf den Net Health Benefit .....	246
6.8.2	Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit (Placebo) auf den Net Health Benefit.....	246
6.8.2.1	Ergebnisse zum Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	246
6.8.2.2	Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	251
6.8.2.3	Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ .....	254

6.8.2.4	Zusammenfassung Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit (Placebo) auf den Net Health Benefit .....	255
6.8.3	Szenarioanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den NHB-Erwartungswert der jeweiligen Prüfsubstanz.....	255
6.8.3.1	Szenarioanalyse 1: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen .....	255
6.8.3.2	Szenarioanalyse 2: MTC-Ergebnisse basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool .....	265
6.8.3.3	Szenarioanalyse 3: Ergebnisse basierend auf direkten Vergleichen.....	271
6.8.3.4	Zusammenfassung Szenarioanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den NHB-Erwartungswert der jeweiligen Prüfsubstanz .....	276
6.8.4	Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen.....	277
6.8.4.1	Ergebnisse zum Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	278
6.8.4.2	Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“.....	282
6.8.4.3	Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ .....	285
6.8.4.4	Zusammenfassung zu den probabilistischen Sensitivitätsanalysen .....	287
6.8.5	Zusammenfassung zu den Sensitivitätsanalysen .....	288
<b>6.9</b>	<b>Ableitung von zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen.....</b>	<b>289</b>
<b>7</b>	<b>Ausgaben-Einfluss-Analyse .....</b>	<b>290</b>
<b>7.1</b>	<b>Methoden der Ausgaben-Einfluss-Analyse.....</b>	<b>290</b>
7.1.1	Bestimmung der GKV-Population .....	294
7.1.2	Berechnungssystematik für versichertenbezogene Daten .....	296
<b>7.2</b>	<b>Änderungen der Methodik der Ausgaben-Einfluss-Analyse .....</b>	<b>298</b>
<b>7.3</b>	<b>Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse .....</b>	<b>299</b>
7.3.1	Kosten und Mengen für das Referenzszenario im Basisjahr 2010.....	299
7.3.2	Ergebnisse auf Basis des Endpunkts „Remission, studienbelegter Zeitraum“ ...	303
7.3.2.1	Prognoseszenarien auf Basis des Endpunkts „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	303
7.3.2.2	Ausgabenveränderungen auf Basis des Endpunkts „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	306
7.3.2.2.1	Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin.....	307
7.3.2.2.2	Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin .....	308
7.3.3	Ergebnisse auf Basis des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“	309
7.3.3.1	Prognoseszenarien auf Basis des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	309

7.3.3.2	Ausgabenveränderungen auf Basis des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	311
7.3.3.2.1	Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin .....	311
7.3.3.2.2	Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin .....	313
7.3.4	Sensitivitätsanalysen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse unter Berücksichtigung der Unsicherheit des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises .....	314
7.3.5	Ausgabenveränderung für alle Verordnungen der untersuchten Antidepressiva in der GKV .....	316
7.3.6	Zusammenfassung Ausgaben-Einfluss-Analyse .....	318
<b>8</b>	<b>Orientierende Übersicht über den Aktualisierungsbedarf dieser Kosten-Nutzen-Bewertung .....</b>	<b>319</b>
<b>8.1</b>	<b>Fokussierte Recherche nach Studien zu Nutzendaten, die seit dem 01.12.2010 veröffentlicht wurden .....</b>	<b>319</b>
<b>8.2</b>	<b>Arzneimittelkosten inkl. Zuzahlungen für das Jahr 2013 .....</b>	<b>321</b>
<b>8.3</b>	<b>Weitere Kostenbereiche für das Jahr 2013 .....</b>	<b>323</b>
<b>8.4</b>	<b>Fokussierte Recherche nach Kostenstudien, die seit dem 31.03.2011 veröffentlicht wurden .....</b>	<b>325</b>
<b>8.5</b>	<b>Fokussierte Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien / Modellen, die seit dem 03.01.2011 veröffentlicht wurden .....</b>	<b>327</b>
<b>8.6</b>	<b>Aktualisierungsbedarf der Ausgaben-Einfluss-Analyse .....</b>	<b>327</b>
<b>8.7</b>	<b>Ergebnis der Prüfung des Aktualisierungsbedarfs dieser Kosten-Nutzen-Bewertung .....</b>	<b>328</b>
<b>9</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>329</b>
<b>9.1</b>	<b>Diskussion der Nutzenbewertung .....</b>	<b>329</b>
9.1.1	Datengrundlage .....	329
9.1.2	Ergebnisse der Meta-Analysen und adjustierten indirekten Vergleiche .....	330
9.1.3	Ergebnissicherheit und weitere Sensitivitätsanalysen .....	334
<b>9.2</b>	<b>Diskussion der Kosten-Nutzen-Bewertung .....</b>	<b>335</b>
9.2.1	Zielpopulation und Zeithorizont .....	335
9.2.2	Kostenbestimmung .....	336
9.2.3	Modell und Modellannahmen .....	341
9.2.4	Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung .....	345
9.2.5	Sensitivitätsanalysen .....	353
<b>9.3</b>	<b>Diskussion Ausgaben-Einfluss-Analyse .....</b>	<b>357</b>
9.3.1	Methode .....	357
9.3.2	Ergebnisse .....	358
<b>9.4</b>	<b>Würdigung und Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>362</b>
9.4.1	Methoden und Ergebnis der Informationsbeschaffung in der Nutzenbewertung .....	364

9.4.2	Änderung der Placeboeffekte im Zeitverlauf .....	365
9.4.3	Einschätzung von Heterogenität und Verzerrungspotenzial .....	366
9.4.4	Methoden und Vorgehen bezüglich der adjustierten indirekten Vergleiche .....	367
9.4.5	Placebo als Komparator.....	369
9.4.6	Altersbeschränkung der Population.....	371
9.4.7	Ausschluss Komorbidität und Komedikation.....	371
9.4.8	Abhängigkeit der Effektschätzer vom Schweregrad der Erkrankung .....	372
9.4.9	Auswahl des Zeitraums bzw. längerfristige Modellierung.....	372
9.4.10	Annähernd kardinalskalierte Endpunkte .....	373
9.4.11	Bestimmung der Kosten für Arzneimittel .....	373
9.4.12	Bestimmung der Kosten für weitere Leistungsbereiche.....	375
9.4.13	Routinedaten als Quelle für die Kostenbestimmung .....	380
9.4.14	Ergebnisse der Kostenbestimmung .....	381
9.4.15	Entwicklungskosten der untersuchten Antidepressiva .....	382
9.4.16	Negative Herstellerabgabepreise .....	382
9.4.17	Gesundheitsökonomische Modellierung .....	383
9.4.18	Expertenbefragung für das Markov-Modell.....	386
9.4.19	Ermittlung von Erstattungspreisen .....	387
9.4.20	Darstellung der Effizienzgrenze .....	388
9.4.21	Darstellung der Unsicherheit für den Entscheidungsträger.....	389
9.4.22	Parameterauswahl für die probabilistische Sensitivitätsanalyse .....	390
9.4.23	Zahlungsbereitschaft für Antidepressiva.....	390
9.4.24	Transparente Ein- und Ausschlusskriterien der Ausgaben-Einfluss-Analyse....	391
9.4.25	Population der Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	391
9.4.26	Substituierbarkeit der Arzneimittel in der Ausgaben-Einfluss-Analyse .....	393
9.4.27	Würdigung der Konsistenzratio im Analytic Hierarchy Process .....	393
9.4.28	Erstellung eines überarbeiteten Vorberichts.....	394
9.4.29	Weitere Aspekte aus den Stellungnahmen .....	394
<b>10</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>396</b>
<b>11</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>399</b>
11.1	Liste der eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung.....	399
11.2	Liste der eingeschlossenen Studien für die Erstellung des Modellkonzepts.....	401
11.3	Liste der eingeschlossenen Studien für die Kostenbewertung .....	406
<b>12</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>408</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Suchstrategien .....</b>	<b>429</b>
A.1	– Suchstrategien für die Nutzenbewertung.....	429
A.2	– Suchstrategien für die Erstellung des Modellkonzepts.....	435

<b>A.3 – Suchstrategien für die Kostenbewertung .....</b>	<b>445</b>
<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>448</b>
<b>B.1 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema – Nutzenbewertung .....</b>	<b>448</b>
<b>B.2 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente – Erstellung des Modellkonzepts.....</b>	<b>455</b>
<b>B.3 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente – Kostenbewertung.....</b>	<b>457</b>
<b>Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten zum Thema Nutzenbewertung .....</b>	<b>460</b>
<b>Anhang D – Ergebnisse der Informationsbeschaffung und anschließenden Informationssynthese zur Aufbereitung der Daten für die MTC Meta-Analyse.....</b>	<b>461</b>
<b>D.1 – Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung.....</b>	<b>461</b>
D.1.1 – Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche.....	461
D.1.2 – Resultierender Studienpool aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung .....	463
<b>D.2 – Projektspezifische Aspekte zur Studienselktion für die Meta-Analysen.....</b>	<b>465</b>
D.2.1 – Endpunktübergreifende Aspekte zur Berücksichtigung der durch die Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten Publikationen .....	465
D.2.2 – Endpunktübergreifende Aspekte zur Selektion von Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen.....	466
D.2.3 – Übersicht zum endpunktübergreifenden Studienpool für endpunktspezifische Meta-Analysen .....	467
D.2.4 – Endpunktspezifische Aspekte zur Berücksichtigung von Studien für die Meta-Analysen .....	468
<b>D.3 – Charakteristika der Studien .....</b>	<b>468</b>
D.3.1 – Studiendesign und Studienpopulationen.....	469
D.3.2 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....	478
D.3.3 – Depressionsskalen.....	480
D.3.4 – Definitionen der Endpunkte Remission, Ansprechen, Rückfall und gegebenenfalls Rezidiv.....	482
<b>D.4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....</b>	<b>484</b>
D.4.1 – Remission.....	484
D.4.1.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene .....	484
D.4.1.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen .....	485
D.4.2 – Ansprechen .....	491
D.4.2.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene .....	491
D.4.2.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen .....	492
D.4.3 – „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) .....	499

D.4.3.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene .....	499
D.4.3.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen .....	500
D.4.4 – Rückfall.....	508
D.4.4.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene .....	508
D.4.4.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen .....	509
D.4.5 – „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) .....	510
D.4.5.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien aus der Aktualisierungsrecherche auf Endpunktebene .....	510
D.4.5.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen .....	511
D.4.6 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der QLDS).....	513
D.4.6.1 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen .....	513
<b>D.5 – Zusammenfassung der Informationen aus der Nutzenbewertung für die     Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung.....</b>	<b>514</b>
<b>Anhang E – Berücksichtigung eingereicherter Daten aus der Anhörung zum Vorbericht.....</b>	<b>519</b>
<b>Anhang F – Kostenbestimmung für die Kosten-Nutzen-Bewertung.....</b>	<b>538</b>
<b>Anhang G – Details zur Populationsselektion mit GKV-Routinedaten .....</b>	<b>544</b>
<b>Anhang H – WinBUGS Code für MTC Meta-Analysen von binären Daten.....</b>	<b>554</b>
<b>Anhang I – WinBUGS Code für die MTC Meta-Analyse von stetigen Daten .....</b>	<b>557</b>
<b>Anhang J – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>	<b>560</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Remission, Ergebnisse: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) .....	xli
Tabelle 2: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) ....	xliii
Tabelle 3: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) .....	xlv
Tabelle 4: Rückfall, Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher .....	xlvi
Tabelle 5: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher .....	xlix
Tabelle 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) .....	l
Tabelle 7: Modell Kosten-Nutzen-Bewertung – Kostenparameter Arzneimittel und Zuzahlungen für Arzneimittel .....	lv
Tabelle 8: Modell Kosten-Nutzen-Bewertung – Kostenparameter weiterer Leistungsbereiche .....	lvi
Tabelle 9: Veränderungen depressionsbezogener Versorgungsausgaben der Zielpopulation bei Substitution mit Mirtazapin oder Venlafaxin und Einführung des jeweiligen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach 3-jährigem Hochlauf .....	lx
Tabelle 10: Übersicht über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen .....	lxii
Tabelle 11: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierungsrecherche) .....	21
Tabelle 12: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (optionale Erweiterungsrecherche) .....	22
Tabelle 13: Übersicht über den Studienpool der Nutzenbewertung .....	34
Tabelle 14: Remission, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) .....	38
Tabelle 15: Remission, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori- Verteilungsannahme (konsistent) .....	41
Tabelle 16: Remission, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori- Verteilungsannahme (alle Studien) .....	42
Tabelle 17: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) ....	46



Tabelle 18: Ansprechen, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent).....	50
Tabelle 19: Ansprechen, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien) .....	51
Tabelle 20: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) .....	55
Tabelle 21: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent) ...	60
Tabelle 22: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien) .....	63
Tabelle 23: Rückfall, Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher.....	67
Tabelle 24: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher .....	69
Tabelle 25: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) .....	71
Tabelle 26: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Sensitivitätsanalysen 1 und 2 mit veränderten A-priori-Verteilungsannahmen .....	73
Tabelle 27: Rezidive / Rezidivprophylaxestudien (vorgeschaltete Nutzenbewertungen) .....	74
Tabelle 28: Schweregradeinteilung nach Neumann und Schulte.....	77
Tabelle 29: Endpunktspezifischer Einschluss von Prüfsubstanzen / Komparatoren .....	80
Tabelle 30: Endpunktspezifisch betrachtete Zeithorizonte .....	82
Tabelle 31: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Studien / Modellen .....	85
Tabelle 32: Zu prüfende Ressourcenparameter für die Kostenbestimmung aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft .....	88
Tabelle 33: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten) .....	90
Tabelle 34: Verfügbare Daten aus den Leistungsbereichen und deren Rechtsgrundlagen .....	92
Tabelle 35: Grundlegende Kriterien der Populationsselektion und verwendete Daten .....	93
Tabelle 36: Verteilung der in Erstlinie verordneten Prüfsubstanzen und Komparatoren in der Therapiepopulation Erstlinientherapie 2010 der BARMER GEK.....	95
Tabelle 37: Berücksichtigte und nicht berücksichtigte gesundheitsökonomische Modelle...	119

Tabelle 38: Charakteristika publizierter Markov-Modelle, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden.....	121
Tabelle 39: Charakteristika publizierter Entscheidungsbäume, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden.....	125
Tabelle 40: In die Rückfallpräventionsstudien randomisierte Patienten.....	136
Tabelle 41: Für den Ergebnisabgleich identifizierte Kostenstudien aus der systematischen Literaturrecherche .....	142
Tabelle 42: Studiencharakteristika der für den Ergebnisabgleich verwendeten Kostenstudien aus der systematischen Literaturrecherche .....	143
Tabelle 43: Vorgehen Kostenbestimmung in den verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich .....	145
Tabelle 44: Ergebnisse der verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich: durchschnittliche Kosten pro Patient und Kostenbereich .....	148
Tabelle 45: Übersicht über grundlegende Quellen der Kostenbestimmung .....	151
Tabelle 46: EBM-Ziffern Hausarztbesuch .....	155
Tabelle 47: EBM-Ziffern Facharztbesuch.....	155
Tabelle 48: EBM-Ziffern Labor .....	156
Tabelle 49: EBM-Ziffern sonstige Leistungen.....	156
Tabelle 50: Tagestherapiekosten und definierte Tageskosten je Wirkstoff bei Abgabe von N3-Packungen .....	158
Tabelle 51: Kosten und Mengen Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose Depression, Routinedaten, „Kohorte Erstlinie“; Jahr 2010.....	159
Tabelle 52: EBM-Ziffern Psychotherapie .....	160
Tabelle 53: Kennzahlen der Arbeitsunfähigkeit, Routinedaten, „Kohorte Erstlinie“; Jahr 2010.....	162
Tabelle 54: Kosten und Mengen Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose Depression, Routinedaten, „Kohorte Erstlinie“ mit weniger als 28 depressionsbezogenen Krankenhaustagen im Jahr 2010 .....	164
Tabelle 55: Handlungsoptionen in der Zweitlinientherapie.....	165
Tabelle 56: Berücksichtigte Optionen in der Zweitlinientherapie beim Wechsel zu einem anderen Antidepressivum.....	167
Tabelle 57: Berücksichtigte Optionen in der Zweitlinientherapie bei der Kombination mit einem anderen Antidepressivum .....	169

Tabelle 58: Inanspruchnahme nach Leistungsbereichen für Patienten in Erstlinientherapie, nach Zuständen ausgewiesen als Anteile an der Gesamtpopulation .....	171
Tabelle 59: Inanspruchnahme nach Leistungsbereichen für Patienten in Zweitlinientherapie, nach Zuständen ausgewiesen als Anteile an der Gesamtpopulation.....	171
Tabelle 60: Kostenparameter Modell Depression ET Akutbehandlung .....	172
Tabelle 61: Kostenparameter Modell Ansprechen ET Weiterbehandlung .....	173
Tabelle 62: Kostenparameter Modell Remission ET Weiterbehandlung.....	174
Tabelle 63: Kostenparameter Modell Depression ET Weiterbehandlung nach Rückfall .....	175
Tabelle 64: Kostenparameter Modell Depression ZT nach Abbruch .....	176
Tabelle 65: Kostenparameter Modell Depression ZT nach fehlendem Ansprechen .....	178
Tabelle 66: Kostenparameter Modell Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch .....	180
Tabelle 67: Kostenparameter Modell Depression ZT nach Rückfall.....	182
Tabelle 68: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung und der daraus resultierenden Konsenzen für das Modell: Teil 1 Annahmen zum Modellkonzept.....	185
Tabelle 69: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung und der daraus resultierenden Annahmen zum Modell: Teil 2 Annahmen im Rahmen der Kostenbestimmung .....	186
Tabelle 70: Zusammenfassung der Basiswahrscheinlichkeiten und Effektschätzer für die Basisfallanalyse .....	188
Tabelle 71: Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) .....	190
Tabelle 72: Einweg-Sensitivitätsanalyse: Inputparameter für die Variation der Basiswahrscheinlichkeit von Ansprechen, Remission, gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) .....	194
Tabelle 73: Inputparameterwerte Szenarioanalysen MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme: Remission (Odds Ratio im Vergleich zu Placebo) .....	195
Tabelle 74: Inputparameterwerte Szenarioanalysen MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme: Ansprechen (Odds Ratio im Vergleich zu Placebo) .....	195
Tabelle 75: Inputparameterwerte Szenarioanalysen MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) (Mittelwertdifferenz).....	196

Tabelle 76: Übersicht der Effektschätzer im Vergleich zu Placebo für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“, Schätzer aus Netzwerk mit allen Studien vs. Schätzer aus konsistentem Netzwerk .....	196
Tabelle 77: Übersicht der Effektschätzer im Vergleich zu Placebo für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“, Schätzer aus Netzwerk mit allen Studien vs. Schätzer aus konsistentem Netzwerk .....	197
Tabelle 78: Übersicht der Effektschätzer der direkten Vergleiche zu Placebo für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	198
Tabelle 79: Übersicht der Effektschätzer der direkten Vergleiche zu Placebo für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	198
Tabelle 80: Übersicht der Effektschätzer der direkten Vergleiche zu Placebo für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ .....	199
Tabelle 81: Parameter und Verteilungsannahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	200
Tabelle 82: Endpunkte und Komparatoren im studienbelegten Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive (Szenario 1) .....	202
Tabelle 83: Endpunkte und Komparatoren im über die Studiendauer hinausgehenden 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive und gesellschaftliche Perspektive (Szenarien 2 und 3) .....	203
Tabelle 84: Kosten nach Kostenbereichen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung für die GKV-Versichertenperspektive, 2-Monats-Zeitraum .....	203
Tabelle 85: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	204
Tabelle 86: Net Health Benefit für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	206
Tabelle 87: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	206
Tabelle 88: Net Health Benefit für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	208
Tabelle 89: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	208
Tabelle 90: Net Health Benefit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	210
Tabelle 91: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive ...	210

Tabelle 92: Kosten nach Kostenbereichen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung für die GKV-Versichertenperspektive, 12-Monats-Zeitraum.....	213
Tabelle 93: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Remission, 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive .....	213
Tabelle 94: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive.....	215
Tabelle 95: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Rückfall, 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertengemeinschaft .....	217
Tabelle 96: Kosten nach Kostenbereichen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung für die gesellschaftliche Perspektive, 12-Monats-Zeitraum .....	219
Tabelle 97: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Remission, 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive .....	219
Tabelle 98: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive .....	221
Tabelle 99: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Rückfall, 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive .....	223
Tabelle 100: Übersicht über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen.....	225
Tabelle 101: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	227
Tabelle 102: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	229
Tabelle 103: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	231
Tabelle 104: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	233
Tabelle 105: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	235
Tabelle 106: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	237
Tabelle 107: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	239
Tabelle 108: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	241

Tabelle 109: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	243
Tabelle 110: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter .....	245
Tabelle 111: Szenarioanalyse 1: Kosten, Anteil Remission und Net Health Benefit für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks unter der Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen der Effektschätzer .....	256
Tabelle 112: Szenarioanalyse 1: Kosten, Anteil Ansprechen und Net Health Benefit für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks unter der Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen der Effektschätzer .....	259
Tabelle 113: Szenarioanalyse 1: Kosten, QLDS Mittelwertdifferenz und Net Health Benefit für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks unter der Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen der Effektschätzer .....	262
Tabelle 114: Basispreis und zusatznutzenbereinigte Erstattungspreisebeträge für die Endpunkte Remission und Ansprechen aus der Szenarioanalyse 1: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen .....	265
Tabelle 115: Szenarioanalyse 2: Kosten, Anteil Remission und Net Health Benefit für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen basierend auf dem gesamten Studienpool .....	266
Tabelle 116: Szenarioanalyse 2: Kosten, Anteil Ansprechen und Net Health Benefit für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen basierend auf dem gesamten Studienpool .....	268
Tabelle 117: Basispreis und zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise für die Endpunkte Remission und Ansprechen aus der Szenarioanalyse 2: MTC-Ergebnisse basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool .....	270
Tabelle 118: Szenarioanalyse 3: Kosten und Anteil Remission für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen .....	271
Tabelle 119: Szenarioanalyse 3: Kosten und Anteil Ansprechen für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen .....	273

Tabelle 120: Szenarioanalyse 3: Kosten und QLDS Mittelwertdifferenz für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen .....	275
Tabelle 121: Übersicht über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen.....	289
Tabelle 122: Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise sowie Unter- und Obergrenze aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse für die prognostizierten Prüfsubstanzen.....	294
Tabelle 123: Anzahl und Anteil der Zielpopulation „mittlere oder schwere Depression mit Erstlinientherapie“ 18 bis einschließlich 65 Jahre in der GKV bzw. der BARMER GEK....	296
Tabelle 124: Durchschnittliche Anzahl an DDD im Jahr 2010 des in Erstlinie verordneten Wirkstoffs für die „Kohorte Erstlinie“ .....	299
Tabelle 125: Kosten je DDD und zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise je DDD sowie je Unter- und Obergrenze aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse für die prognostizierten Prüfsubstanzen .....	300
Tabelle 126: Kosten der „Kohorte Erstlinie“ der BARMER GEK in 3 Kostenblöcken.....	301
Tabelle 127: Ausgaben der GKV im Referenzszenario für die Zielpopulation im Jahr 2010 nach Wirkstoffen: .....	302
Tabelle 128: Mengen Referenzszenario: Verteilung von Versicherten und wirkstoffbezogen ermittelten Ausgaben für die Zielpopulation der GKV im Jahr 2010 nach Wirkstoffen: .....	303
Tabelle 129: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	304
Tabelle 130: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	305
Tabelle 131: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	305
Tabelle 132: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	306
Tabelle 133: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	307
Tabelle 134: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	308

Tabelle 135: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	309
Tabelle 136: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	310
Tabelle 137: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	310
Tabelle 138: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	311
Tabelle 139: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	312
Tabelle 140: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	313
Tabelle 141: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Venlafaxin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	314
Tabelle 142: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Venlafaxin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	315
Tabelle 143: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Mirtazapin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ .....	315
Tabelle 144: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Mirtazapin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ .....	316
Tabelle 145: Veränderung der gesamten Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2010 durch Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises .....	317
Tabelle 146: Sensitivitätsanalyse zur Veränderung der gesamten Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2010 durch Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises..	318
Tabelle 147: Orientierende Übersicht über Studien zu Nutzendaten, die seit der letzten Recherche (01.12.2010) veröffentlicht wurden.....	320
Tabelle 148: Veränderung der Arzneimittelkosten je Standardtagesdosis und im Akutzeitraum insgesamt .....	322



Tabelle 149: Für den Ergebnisabgleich identifizierte Kostenstudien aus der fokussierten Recherche .....	325
Tabelle 150: Studiencharakteristika der für den Ergebnisabgleich verwendeten Kostenstudie aus der fokussierten Recherche .....	326
Tabelle 151: Vorgehen Kostenbestimmung in der verwendeten Kostenstudie zum Ergebnisabgleich .....	326
Tabelle 152: Ergebnisse der verwendeten Kostenstudie zum Ergebnisabgleich: durchschnittliche Kosten pro Patient und Kostenbereich .....	326
Tabelle 153: Gesundheitsökonomische Studien / Modelle zum Ergebnisabgleich .....	327
Tabelle 154: Tagestherapiekosten je Wirkstoff im Vergleich zu Völkl et al. 2007.....	339
Tabelle 155: Vergleich der Ergebnisse der Modellierung für gemeinsame Endpunkte der Szenarien 1, 2 und 3 der Basisfallanalyse (d. h. Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“) .....	349
Tabelle 156: Gruppengewichte (geometrisches Mittel) und Werte der Konsistenzratio aus der Patientenbefragung.....	352
Tabelle 157: Vergleich der indikationsbezogenen durchschnittlichen Jahreskosten mit bisherigen Studienergebnissen nach Kostenbereichen.....	360
Tabelle 158: Übersicht über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen.....	397
Tabelle 159: Studienpool aus Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung.....	464
Tabelle 160: Endpunktübergreifender Studienpool .....	468
Tabelle 161: Eingeschlossene Studien (Ergänzung der Nutzenbewertung): Übersicht.....	470
Tabelle 162: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	474
Tabelle 163: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	476
Tabelle 164: Studiendesign und -populationen (vorgeschaltete Nutzenbewertungen) .....	478
Tabelle 165: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Ergänzung der Nutzenbewertung) ...	479
Tabelle 166: Studienqualität (vorgeschaltete Nutzenbewertungen).....	480
Tabelle 167: Übersicht der patientenrelevanten Depressionsskalen (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	481
Tabelle 168: Verwendete Depressionsskalen (vorgeschaltete Nutzenbewertungen).....	482

Tabelle 169: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	483
Tabelle 170: Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und gegebenenfalls Rezidiv (vorgeschaltete Nutzenbewertungen) .....	484
Tabelle 171: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt Remission (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	485
Tabelle 172: Remissionsraten aus den ergänzenden Studien in der HAMD .....	486
Tabelle 173: Remissionsraten aus den ergänzenden Studien in der MADRS .....	487
Tabelle 174: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt Ansprechen (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	492
Tabelle 175: Ansprechraten aus den ergänzenden Studien in der HAMD .....	493
Tabelle 176: Ansprechraten aus den ergänzenden Studien in der MADRS .....	494
Tabelle 177: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien, Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	500
Tabelle 178: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) .....	501
Tabelle 179: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt Rückfall (Ergänzung der Nutzenbewertung) .....	509
Tabelle 180: Rückfallraten gemessen anhand der HAMD.....	509
Tabelle 181: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien, Ergänzung der Nutzenbewertung).....	511
Tabelle 182: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) .....	512
Tabelle 183: Studienpools gemäß der einzelnen Schritte der Informationssynthese für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung .....	515
Tabelle 184: Charakterisierung der ergänzenden Studie Cutler 2009.....	522
Tabelle 185: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie der ergänzenden Studie Cutler 2009 .....	523
Tabelle 186: Charakterisierung der Population der ergänzenden Studie Cutler 2009 .....	524
Tabelle 187: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall in der ergänzenden Studie Cutler 2009.....	524
Tabelle 188: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der ergänzenden Studie Cutler 2009: Remissionsraten in der MADRS .....	525

Tabelle 189: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der ergänzenden Studie Cutler 2009: Ansprechraten in der MADRS .....	525
Tabelle 190: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der ergänzenden Studie Cutler 2009: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) .....	526
Tabelle 191: Remission, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) .....	527
Tabelle 192: Ansprechen, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) .....	529
Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) .....	532
Tabelle 194: Kostenverteilung in der „Kohorte Erstlinie“ der BARMER GEK für deterministische Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit .....	539
Tabelle 195: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung: Teil 1 Annahmen zum Modellkonzept.....	541
Tabelle 196: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung: Teil 2 Annahmen im Rahmen der Kostenbestimmung .....	542
Tabelle 197: Diagnosen für unipolare Depression.....	546
Tabelle 198: Algorithmus zur Schweregradstratifikation von Depression anhand von Diagnosen.....	547
Tabelle 199: Häufigkeiten der gruppierten Diagnosen von Depression in 2010.....	547
Tabelle 200: Anteil Prüfmerkmale innerhalb zugeordneter ICD-Codes.....	548
Tabelle 201: p-Werte, Test auf Unabhängigkeit der Diagnosen für Depression vom Anteil Versicherte mit medikamentöser Therapie in 2010 .....	549
Tabelle 202: p-Werte, Test auf Unabhängigkeit der Diagnosen für Depression vom Anteil Versicherte mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose Depression in 2010.....	549
Tabelle 203: p-Werte, Test auf Unabhängigkeit der Diagnosen für Depression vom Anteil Versicherte mit mindestens einer Arbeitsunfähigkeit mit Diagnose Depression in 2010.....	549
Tabelle 204: Untersuchte Wirkstoffe und ATC-Codes.....	551
Tabelle 205: Häufigkeit von Multimedikation mit Antidepressiva 2010 .....	552

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression.....	4
Abbildung 2: Netzwerk zum Endpunkt Remission.....	36
Abbildung 3: Netzwerk zum Endpunkt Ansprechen.....	44
Abbildung 4: Netzwerk zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) .....	53
Abbildung 5: Netzwerk zum Endpunkt Rückfall.....	67
Abbildung 6: Netzwerk zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien).....	68
Abbildung 7: Netzwerk zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der QLDS) .....	70
Abbildung 8: Einflussdiagramm .....	83
Abbildung 9: Selektion der Analysepopulation 1: Krankheitsmerkmale.....	94
Abbildung 10: Selektion der Analysepopulation 2: Therapiemerkmale.....	95
Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	117
Abbildung 12: Übersicht über die relevanten Publikationen aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool zur Modellkonzepterstellung (Publikationen können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) .....	118
Abbildung 13: Zustandsübergangsdigramm Modellstruktur: vereinfachte Darstellung .....	129
Abbildung 14: Blasendiagramm Modellstruktur: komplexe Darstellung .....	130
Abbildung 15: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	140
Abbildung 16: Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	205
Abbildung 17: Effizienzgrenze für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive .....	207
Abbildung 18: Effizienzgrenze für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive.....	209
Abbildung 19: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive.....	212

Abbildung 20: Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive .....	214
Abbildung 21: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive .....	216
Abbildung 22: Effizienzgrenze für den Endpunkt Rückfall (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertengemeinschaft .....	218
Abbildung 23: Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive.....	220
Abbildung 24: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive .....	222
Abbildung 25: Effizienzgrenze für den Endpunkt Rückfall (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive.....	224
Abbildung 26: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)....	227
Abbildung 27: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)....	229
Abbildung 28: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)....	231
Abbildung 29: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)....	233
Abbildung 30: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm) .....	235
Abbildung 31: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm) .....	237
Abbildung 32: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm) .....	239
Abbildung 33: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm) .....	241
Abbildung 34: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm).....	243

Abbildung 35: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm).....	245
Abbildung 36: Net Health Benefit für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	247
Abbildung 37: Net Health Benefit für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	248
Abbildung 38: Net Health Benefit für Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	249
Abbildung 39: Net Health Benefit für Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	250
Abbildung 40: Net Health Benefit für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	251
Abbildung 41: Net Health Benefit für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	252
Abbildung 42: Net Health Benefit für Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	253
Abbildung 43: Net Health Benefit für Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo .....	254
Abbildung 44: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 1.....	257
Abbildung 45: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 2.....	258
Abbildung 46: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 1.....	260

Abbildung 47: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 2.....	261
Abbildung 48: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 1 .....	263
Abbildung 49: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 2 .....	264
Abbildung 50: Szenarioanalyse 2: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen basierend auf dem gesamten Studienpool .....	267
Abbildung 51: Szenarioanalyse 2: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen basierend auf dem gesamten Studienpool .....	269
Abbildung 52: Szenarioanalyse 3: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen .....	272
Abbildung 53: Szenarioanalyse 3: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen .....	274
Abbildung 54: Szenarioanalyse 3: Effizienzgrenze für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen .....	276
Abbildung 55: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	278
Abbildung 56: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	279
Abbildung 57: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	280
Abbildung 58: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	281
Abbildung 59: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	282

Abbildung 60: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	283
Abbildung 61: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	284
Abbildung 62: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	285
Abbildung 63: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	286
Abbildung 64: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse .....	287
Abbildung 65: Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung BARMER GEK vs. GKV in Prozent.....	295
Abbildung 66: Berechnungssystematik der Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	297
Abbildung 67: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....	462
Abbildung 68: Meta-Analyse Remission, Mirtazapin vs. SSRI, Akutstudien .....	488
Abbildung 69: Meta-Analyse Remission, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien .....	488
Abbildung 70: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. SSRI, Akutstudien ohne Studien mit therapieresistenten Patienten.....	490
Abbildung 71: Meta-Analyse Remission, SSRI vs. Placebo, Akutstudien .....	490
Abbildung 72: Meta-Analyse Ansprechen, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien .....	495
Abbildung 73: Meta-Analyse Ansprechen, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien, Subgruppen-Analyse: Alter.....	495
Abbildung 74: Meta-Analyse Ansprechen, SSRI vs. Placebo, Akutstudien.....	497
Abbildung 75: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Akutstudien ohne Studien mit therapieresistenten Patienten .....	497
Abbildung 76: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Akutstudien; ohne Studien mit ausschließlich älteren Patienten .....	498
Abbildung 77: Meta-Analyse Ansprechen, Imipramin vs. Placebo, Akutstudien .....	498
Abbildung 78: Meta-Analyse Ansprechen, Trazodon vs. Placebo, Akutstudien.....	499
Abbildung 79: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien .....	502



Abbildung 80: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Venlafaxin vs. TZA, Akutstudien .....	504
Abbildung 81: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Imipramin vs. Placebo, Akutstudien .....	504
Abbildung 82: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Paroxetin vs. Placebo, Akutstudien.....	507
Abbildung 83: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fluoxetin vs. Placebo, Akutstudien.....	507
Abbildung 84: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Akutstudien.....	508
Abbildung 85: Meta-Analyse Rückfall, Agomelatin vs. Placebo, Rückfallpräventionsstudien .....	510
Abbildung 86: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Agomelatin vs. Placebo, Rückfallpräventionsstudien.....	512
Abbildung 87: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Paroxetin vs. Placebo, Akutstudien .....	513

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AEA	Ausgaben-Einfluss-Analyse
AGENS	Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten
AGG	Alters- und Geschlechtsgruppe
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
Anz.	Anzahl
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation von Arzneimitteln
AU	Arbeitsunfähigkeit
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CEAC	Cost-Effectiveness Acceptability Curves (Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurven)
CGI	Clinical Global Impression Scale
C. R.	Konsistenzratio (Consistency Ratio)
CrI	Credible Interval (bzw. Kreditabilitätsintervall, das bayesianische Äquivalent zu Konfidenzintervallen)
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DALYs	Disability-adjusted Life Years
DDD	Defined Daily Doses
DIC	Deviance information criterion (Devianzinformationskriterium)
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen
EA	Ergebnisabgleich
EAN	Einschlusskriterium für die Aktualisierung der Nutzenbewertung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EEG	Elektroenzephalografie
EEN	Einschlusskriterium für die Erweiterung der Nutzenbewertung
EGö	Einschlusskriterium Gesundheitsökonomie
EK	Einschlusskriterium Kosten
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Elektrokrampftherapie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EP	Erstattungspreis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
ER	Extended Release (retardierte Darreichungsform)
ESEMed	European Study of Epidemiology of Mental Disorders
ET	Erstlinientherapie
FA	Facharzt
Gamma GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatric Depression Scale
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPS	Gute Praxis der Sekundäranalyse
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRV	gesetzliche Rentenversicherung
HA	Hausarzt
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD	Hamilton Depression (Rating) Scale
HEADIS	Health Economic Aspects of Depression in Sweden
HEED	Health Economic Evaluation Database
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
ICER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQR	Interquartilsregion (Interquartile Range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Instant Release
ITT	Intention-to-Treat
k. A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
KNB	Kosten-Nutzen-Bewertung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KO	Kombination der medikamentösen Therapie mit weiterem Antidepressivum (Option im Modell der KNB)
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LOCF	Last Observation Carried Forward
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MD	Mittelwertdifferenz
MDD	Major Depressive Disorder; Depression; depressive Erkrankung
MDI	Major Depression Inventory
Mittel	Mittelwert, Durchschnittswert, arithmetisches Mittel (sofern keine andere Spezifikation)
MK	Modellkonzept
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
M-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl
n. b.	nicht berücksichtigt
n. g.	nicht genannt
n. s.	nicht statistisch signifikant
NHB	Net Health Benefit
NHS	National Health Services
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMB	Net Monetary Benefit
NOS	anderweitig nicht spezifiziert
NSMRI	nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Non Selective Monoamino Reuptake Inhibitor)
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	Odds Ratio
PKV	private Krankenversicherung
PSA	probabilistische Sensitivitätsanalyse
PSS	Personal Social Services
QALY	Qualitätsadjustierte Lebensjahre
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDC	Research Diagnostic Criteria
RR	Relatives Risiko

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SEK	Schwedische Kronen
SGB	Sozialgesetzbuch
SCL	Symptom-Checkliste
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (selective Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
STAR-D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Erstattungsbehörde für zahnärztliche und pharmazeutische Produkte, Schweden
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Thyrotropin
TTK	Tagestherapiekosten
TZA	trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin); Trizyklika, nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
UE	unerwünschte Ereignisse
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WE	Wechsel des Antidepressivums (Option im Modell der KNB)
WHO	World Health Organization
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (AOK)
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
ZT	Zweitlinientherapie

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.12.2009 unter Bezugnahme auf § 35b SGB V in Verbindung mit § 10a Abs. 1 und Abs. 2, 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen beauftragt.

Aufgrund der mit der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) geänderten rechtlichen Vorgaben für das Institut wurden die Ergebnisse des Vorberichts auf Basis der Literaturrecherchen des Jahres 2010 (Nutzendaten und gesundheitsökonomische Evaluationen) bzw. 2011 (Kostendaten) nicht aktualisiert. Den Ergebnissen wird eine Übersicht zu einem möglichen Aktualisierungsbedarf gegenübergestellt.

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, auf Basis der Ergebnisse einer Nutzenbewertung der Prüfsubstanzen Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin eine Kosten-Nutzen-Bewertung für diese Prüfsubstanzen durchzuführen, um daraus eine Empfehlung für einen Erstattungsbetrag abzuleiten. In die Kosten-Nutzen-Bewertung werden die relevanten Komparatoren des Indikationsgebiets (trizyklische Antidepressiva plus Maprotilin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Agomelatin, Trazodon) einbezogen. Die Untersuchungspopulation besteht aus nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Depression.

### **Methoden der Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde anhand randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Grundlage sind die Ergebnisse der vom IQWiG bereits durchgeführten Nutzenbewertungen, die in den Abschlussberichten A05-20A und A05-20C veröffentlicht wurden. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) zur Aktualisierung der vorgeschalteten Nutzenbewertungen durchgeführt. Mit Aktualisierung ist eine Recherche nach Publikationen gemeint, die mit Venlafaxin-, Duloxetin-, Mirtazapin- oder Bupropionvergleichen im Zeitraum ab der letzten Nachrecherche der Nutzenbewertungen (d. h. für A05-20A ab Januar 2008 bzw. für A05-20C Februar 2009) erfolgte. Parallel dazu erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Suchen fanden am 01.12.2010 statt.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin mit Placebo bzw. mit anderen aktiven Komparatoren (einschließlich von Vergleichen der untersuchten Antidepressiva untereinander) sowie Johanniskraut bei Patienten mit Depression verglichen. Spezifisch für den Wirkstoff Agomelatin wurden die Daten aus dem entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) herangezogen, da es sich um eine neue Substanz handelt und der EPAR den Studienstatus zum Zeitpunkt der Zulassung wiedergibt.

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Diese Synthese und Analyse beinhalteten sowohl eine biometrische Zusammenfassung von Daten, Meta-Analysen zu paarweisen Wirkstoffvergleichen als auch eine Auswertung von Wirkstoffnetzwerken über adjustierte indirekte Vergleiche. Die paarweisen Meta-Analysen einzelner Wirkstoffvergleiche wurden auf Heterogenität untersucht. Studien, die aufgrund aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C bekannter Effektmodifikatoren zur Heterogenität beigetragen haben könnten, wurden, wenn bedeutsame Heterogenität vorlag, aus dem Studienpool ausgeschlossen. Für die Auswertung der verbleibenden Studien, die die Grundlage für die endpunktspezifischen Netzwerke stellten, konnte entweder eine Mixed Treatment Comparison (MTC) Meta-Analyse oder, wenn das Netzwerk nur wenige Komparatoren umfasste, ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Für MTC Meta-Analysen wurde jeweils die Konsistenzannahme geprüft. Um Konsistenz herzustellen, wurden Studien (bzw. Studienarme bei mehrarmigen Studien), deren Beitrag zur Inkonsistenz besonders groß war, gemäß zuvor festgelegten Kriterien ausgewählt und aus dem Netzwerk entfernt. Die Auswirkung der Konsistenzprüfung auf die Aussagekraft der MTC Meta-Analyse-Ergebnisse wurde sowohl im Rahmen der Nutzenbewertung als auch der Kosten-Nutzen-Bewertung in Sensitivitätsanalysen überprüft.

Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden keine Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen abgeleitet. Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche gingen vielmehr unter Berücksichtigung der mit dieser Methodik verbundenen Unsicherheit in die Modelle zur Bildung der Effizienzgrenzen ein.

Zur Überprüfung der Auswirkung von Ergebnisunsicherheit der MTC Meta-Analysen im Kontext der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden Sensitivitätsanalysen sowohl auf Nutzen- als auch auf Kosten-Nutzen-Ebene durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen beinhalteten den endpunktspezifischen Abgleich der Ergebnisse unter Verwendung der Effektschätzer des Hauptergebnisses aus den adjustierten indirekten Vergleichen mit den alternativen Effektschätzern. Bei MTC Meta-Analysen ergaben sich diese alternativen Effektschätzer aus den direkten Vergleichen, dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzprüfung)

sowie aus Ergebnissen basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen. Analysen weiterer Ergebnisssets, zum Beispiel zur Überprüfung unerklärbarer Heterogenität, die zum Ausschluss von Wirkstoffen aus dem Netzwerk führte, wurden nach Notwendigkeit durchgeführt (dies war zum Beispiel beim Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bei Kurzzeitstudien der Fall). Die adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher basierten hingegen nur auf sternförmigen Netzwerken, sodass eine Konsistenzprüfung über einen Vergleich von direkter und indirekter Evidenz innerhalb einer geschlossenen Schleife nicht möglich war und diesbezüglich keine Sensitivitätsanalysen gerechnet werden konnten. Schlussfolgerungen bezüglich der Robustheit der Ergebnisse aus den adjustierten indirekten Vergleichen waren grundsätzlich mit der standardisierten Berücksichtigung von angemessenen Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung verknüpft.

Aufgrund der veränderten Gesetzeslage wurde der Bericht nicht aktualisiert. Dennoch wurde eine fokussierte Recherche durchgeführt, um einen Eindruck zu erhalten, ob seit dem letzten Recherchedatum bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts im Jahr 2013 Studien in relevantem Umfang veröffentlicht wurden. Diese fokussierte Recherche entspricht nicht den üblichen Standards des Instituts bei systematischen Recherchen, weswegen kein Anspruch auf eine Vollständigkeit dieser Übersicht besteht.

### **Ergebnisse der Nutzenbewertung**

Die vorliegenden Ergebnisse des Berichts zur Nutzenbewertung geben den Stand der Datenlage des Jahres 2010 wieder.

Aus den zugrunde liegenden vorgeschalteten Nutzenbewertungen flossen Daten aus 109 Studien in die Nutzenbewertung im Rahmen dieses Berichts ein. Anhand der Aktualisierungsrecherche wurden insgesamt 14 Publikationen zu 10 Studien identifiziert. Unter diesen 10 Studien befanden sich 9, die bereits aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung bekannt waren, und nur zu einer dieser 9 Studien lagen relevante neue Daten vor (Vergleich Mirtazapin vs. SSRI). Die neu identifizierte Studie verglich Kombinationen aus jeweils 2 Wirkstoffen (Venlafaxin plus Mirtazapin, Mirtazapin plus Fluoxetin, Bupropion plus Mirtazapin) mit Fluoxetin plus Placebo. Der EPAR beinhaltete relevante Daten aus 9 Agomelatinstudien, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Nach Anwendung der Einschlusskriterien für die Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung flossen 118 Studien in den Studienpool der Nutzenbewertung ein. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte berichtet. Zu den Endpunkten Remission, Ansprechen, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) und gesundheitsbezogene Lebensqualität flossen Akutstudien ein, die eine Mindestdauer von 6 Wochen hatten. Zu den Endpunkten Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) wurden Langzeitstudien zur Rückfallprophylaxe eingeschlossen, bei denen nach einer (kontrollierten oder unkontrollierten) Behandlungsphase eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten erfolgte.



Für den Endpunkt **Remission** bildeten 7 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 28 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 14 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 58 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 42 2-armige und 16 3-armige Studien, sodass 90 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Es waren alle 4 Prüfsubstanzen im MTC-Studienpool (und somit im Netzwerk) enthalten. Im Rahmen der Konsistenzprüfung wurden 2 Studien und ein Studienarm aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen. Die Sensitivitätsanalysen ergaben, dass für Remission das MTC-Hauptergebnis eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt. Tabelle 1 zeigt das Hauptergebnis zur Remission aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen und diejenigen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzgewinnung) zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 1: Remission, Ergebnisse: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			135,76	116,85
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,91 [1,56; 2,34]	1,85 [1,60; 2,13]	1,72 [1,48; 2,01]
	Venlafaxin vs. Placebo	9	1,97 [1,64; 2,35]	1,79 [1,56; 2,08]	1,74 [1,53; 2,00]
	Mirtazapin vs. Placebo	1	1,32 [0,69; 2,52]	1,72 [1,38; 2,10]	1,66 [1,32; 2,04]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,46 [1,18; 1,82]	1,38 [1,10; 1,74]	1,39 [1,10; 1,76]
	SSRI vs. Placebo	18	1,43 [1,24; 1,64]	1,60 [1,41; 1,78]	1,51 [1,32; 1,71]
	TZA vs. Placebo	1	1,81 [1,06; 3,09]	1,88 [1,22; 2,72]	1,82 [1,17; 2,68]
	Agomelatin vs. Placebo	2	1,63 [0,97; 2,74]	2,02 [1,34; 2,95]	1,96 [1,31; 2,78]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,97 [0,82; 1,17]	1,01 [0,84; 1,20]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,93 [0,74; 1,16]	0,96 [0,75; 1,22]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,75 [0,59; 0,96]	0,81 [0,62; 1,05]
	SSRI vs. Duloxetin	9	0,90 [0,75; 1,10]	0,87 [0,74; 1,00] <sup>b</sup>	0,88 [0,75; 1,03]
	TZA vs. Duloxetin			1,02 [0,64; 1,52]	1,06 [0,67; 1,59]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,10 [0,72; 1,58]	1,14 [0,74; 1,67]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,98 [0,56; 1,69]	0,96 [0,77; 1,17]	0,96 [0,77; 1,17]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,72 [0,54; 0,96]	0,77 [0,61; 0,98]	0,80 [0,64; 1,01]
	SSRI vs. Venlafaxin	17	0,89 [0,78; 1,02]	0,90 [0,78; 1,01]	0,87 [0,77; 0,98]
	TZA vs. Venlafaxin	3	1,01 [0,58; 1,72]	1,05 [0,66; 1,52]	1,05 [0,69; 1,54]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1	1,33 [0,80; 2,22]	1,13 [0,74; 1,59]	1,13 [0,76; 1,60]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,81 [0,60; 1,10]	0,85 [0,63; 1,15]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,76; 1,10]	0,94 [0,77; 1,13]	0,92 [0,77; 1,09]
	TZA vs. Mirtazapin			1,10 [0,68; 1,69]	1,11 [0,70; 1,70]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,19 [0,75; 1,75]	1,20 [0,76; 1,78]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,92; 1,44]	1,10 [0,83; 1,39]
	TZA vs. Bupropion			1,38 [0,83; 2,07]	1,32 [0,80; 2,04]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,48 [0,90; 2,30]	1,43 [0,92; 2,17]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,17 [0,76; 1,73]	1,21 [0,79; 1,80]
	Agomelatin vs. SSRI			1,26 [0,84; 1,79]	1,30 [0,87; 1,85]
TZA	Agomelatin vs. TZA			1,12 [0,62; 1,92]	1,13 [0,63; 1,95]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang H dargestellt.

b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses basierend auf allen Studien ist 1,0030, und es ergibt sich somit keine Änderung der Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ).

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Für den Endpunkt **Ansprechen** bildeten 8 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 36 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 21 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 94 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 73 2-armige und 21 3-armige Studien, sodass 136 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Es waren alle 4 Prüfsubstanzen im MTC-Studienpool (und somit im Netzwerk) enthalten. Im Rahmen der Konsistenzprüfung wurden 2 placebokontrollierte, 2 aktiv kontrollierte und 2 aktiv und placebokontrollierte Studien(arme) aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen und es wurde keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzgewinnung erwartet. Die Sensitivitätsanalysen ergaben, dass für den Endpunkt Ansprechen das MTC-Hauptergebnis eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt. Tabelle 2 zeigt das Hauptergebnis zum Endpunkt Ansprechen aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen und diejenigen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzgewinnung) zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 2: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			217,31	196,34
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,99 [1,65; 2,39]	1,81 [1,58; 2,08]	1,68 [1,43; 1,93]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,15 [1,89; 2,45]	2,06 [1,85; 2,29]	2,08 [1,88; 2,30]
	Mirtazapin vs. Placebo	10	1,87 [1,36; 2,58]	1,94 [1,61; 2,30]	1,84 [1,58; 2,18]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,48 [1,20; 1,82]	1,48 [1,16; 1,86]	1,51 [1,22; 1,82]
	SSRI vs. Placebo	19	1,56 [1,37; 1,79]	1,71 [1,53; 1,90]	1,62 [1,46; 1,79]
	TZA vs. Placebo	2	1,36 [0,90; 2,07]	2,06 [1,60; 2,60]	2,27 [1,76; 2,88]
	Agomelatin vs. Placebo	4	1,72 [1,34; 2,22]	2,06 [1,64; 2,59]	2,02 [1,63; 2,48]
	Trazodon vs. Placebo	2	1,22 [0,72; 2,07]	1,17 [0,77; 1,71]	1,21 [0,78; 1,70]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	1,33 [0,93; 1,92]	1,14 [0,98; 1,34]	1,25 [1,07; 1,44]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			1,07 [0,86; 1,31]	1,11 [0,91; 1,36]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,82 [0,62; 1,07]	0,91 [0,69; 1,17]
	SSRI vs. Duloxetin	9	1,02 [0,83; 1,23]	0,95 [0,82; 1,09]	0,97 [0,84; 1,11]
	TZA vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,47]	1,36 [1,02; 1,75]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,48]	1,22 [0,93; 1,57]
	Trazodon vs. Duloxetin			0,65 [0,41; 0,96]	0,73 [0,44; 1,07]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	1,30 [0,78; 2,13]	0,94 [0,78; 1,12]	0,89 [0,76; 1,06]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,70 [0,52; 0,94]	0,72 [0,55; 0,91]	0,73 [0,59; 0,89]
	SSRI vs. Venlafaxin	23	0,83 [0,74; 0,94]	0,83 [0,74; 0,92]	0,78 [0,70; 0,86]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,02 [0,74; 1,41]	1,00 [0,79; 1,25]	1,09 [0,84; 1,37]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	1,25 [0,85; 1,85]	1,00 [0,79; 1,28]	0,97 [0,78; 1,22]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	0,71 [0,38; 1,33]	0,57 [0,38; 0,83]	0,58 [0,37; 0,82]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,77 [0,57; 1,04]	0,83 [0,63; 1,05]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,72; 1,16]	0,89 [0,75; 1,04]	0,88 [0,75; 1,00] <sup>b</sup>
	TZA vs. Mirtazapin	1	1,45 [0,53; 3,85]	1,07 [0,80; 1,39]	1,24 [0,93; 1,61]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,07 [0,80; 1,44]	1,10 [0,85; 1,40]
Trazodon vs. Mirtazapin	1	0,63 [0,27; 1,47]	0,61 [0,38; 0,90]	0,66 [0,42; 0,95]	
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,90; 1,50]	1,08 [0,87; 1,34]
	TZA vs. Bupropion			1,41 [1,02; 1,92]	1,51 [1,11; 2,01]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,40 [1,02; 1,89]	1,35 [1,02; 1,77]
	Trazodon vs. Bupropion			0,80 [0,49; 1,22]	0,80 [0,51; 1,17]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,21 [0,95; 1,53]	1,41 [1,10; 1,78]
	Agomelatin vs. SSRI	1	1,44 [0,90; 2,31]	1,21 [0,94; 1,54]	1,25 [1,00; 1,56] <sup>c</sup>
	Trazodon vs. SSRI			0,69 [0,45; 1,01]	0,75 [0,48; 1,06]

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)  
(Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1	0,27 [0,12; 0,61]	1,01 [0,71; 1,38]	0,91 [0,64; 1,25]
	Trazodon vs. TZA			0,58 [0,35; 0,86]	0,54 [0,35; 0,78]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin			0,58 [0,36; 0,87]	0,60 [0,38; 0,94]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang H dargestellt.

b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 1,0002168 und schließt somit den Nulleffekt ein.

c: Der genaue Wert der unteren Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 0,9976651 und schließt somit den Nulleffekt ein.

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Für den Endpunkt „**Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**“ (Akutstudien) bildeten 12 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 78 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 31 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 89 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 70 2-armige und 19 3-armige Studien, sodass 127 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Es waren alle 4 Prüfsubstanzen im Netzwerk abgedeckt. Im Rahmen der Konsistenzprüfung wurden 6 Studien und 2 Studienarme aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen und es wurde keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzgewinnung erwartet. Die Sensitivitätsanalysen ergaben, dass für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ das MTC-Hauptergebnis eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt. Tabelle 3 zeigt das Hauptergebnis zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen und diejenigen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (vor Konsistenzgewinnung) zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 3: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			197,18	167,31
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	2,22 [1,55; 3,19]	2,89 [2,16; 3,80]	3,53 [2,66; 4,59]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,47 [1,81; 3,37]	2,28 [1,87; 2,79]	2,41 [1,99; 2,87]
	Mirtazapin vs. Placebo	2	2,75 [1,28; 5,93]	2,23 [1,53; 3,16]	2,18 [1,56; 2,96]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,00 <sup>b</sup> [0,61; 1,65]	1,33 [0,79; 2,05]	1,25 [0,75; 1,95]
	Fluoxetin vs. Placebo	11	1,27 [0,88; 1,84]	1,41 [1,08; 1,82]	1,37 [1,07; 1,73]
	Escitalopram vs. Placebo			1,81 [0,60; 4,22]	1,84 [0,71; 3,87]
	Paroxetin vs. Placebo	7	2,13 [1,43; 3,17]	2,40 [1,76; 3,17]	2,76 [2,08; 3,59]
	Sertralin vs. Placebo	1	3,36 [1,17; 9,70]	1,40 [0,81; 2,23]	0,77 [0,35; 1,38]
	Fluvoxamin vs. Placebo			1,62 [0,68; 3,22]	1,55 [0,73; 2,83]
	TZA vs. Placebo	1	2,25 [0,88; 5,75]	2,50 [1,62; 3,68]	2,35 [1,56; 3,43]
	Agomelatin vs. Placebo	4	0,95 [0,47; 1,91]	0,89 [0,50; 1,47]	0,94 [0,53; 1,48]
	Trazodon vs. Placebo	1	2,27 [0,95; 5,44]	2,60 [1,19; 4,96]	2,63 [1,27; 4,78]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	0,56 [0,36; 0,86]	0,80 [0,59; 1,07]	0,69 [0,52; 0,91]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,78 [0,50; 1,17]	0,63 [0,42; 0,90]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,47 [0,26; 0,76]	0,36 [0,20; 0,60]
	Fluoxetin vs. Duloxetin	2	0,60 [0,19; 1,92]	0,50 [0,35; 0,69]	0,39 [0,28; 0,54]
	Escitalopram vs. Duloxetin			0,64 [0,20; 1,51]	0,53 [0,19; 1,16]
	Paroxetin vs. Duloxetin	5	0,76 [0,50; 1,15]	0,84 [0,59; 1,15]	0,79 [0,58; 1,07]
	Sertralin vs. Duloxetin			0,49 [0,27; 0,82]	0,22 [0,10; 0,42]
	Fluvoxamin vs. Duloxetin			0,57 [0,23; 1,14]	0,45 [0,21; 0,83]
	TZA vs. Duloxetin			0,88 [0,53; 1,36]	0,68 [0,43; 1,04]
	Agomelatin vs. Duloxetin			0,31 [0,17; 0,54]	0,27 [0,15; 0,44]
Trazodon vs. Duloxetin			0,92 [0,40; 1,82]	0,76 [0,35; 1,44]	
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,69 [0,37; 1,28]	0,98 [0,68; 1,36]	0,91 [0,66; 1,22]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,83 [0,43; 1,61]	0,59 [0,34; 0,91]	0,52 [0,30; 0,83]
	Fluoxetin vs. Venlafaxin	16	0,67 [0,54; 0,83]	0,62 [0,49; 0,77]	0,57 [0,46; 0,70]
	Escitalopram vs. Venlafaxin	1	0,71 [0,32; 1,56]	0,79 [0,27; 1,82]	0,76 [0,30; 1,59]
	Paroxetin vs. Venlafaxin	4	0,93 [0,50; 1,72]	1,06 [0,77; 1,40]	1,15 [0,83; 1,49]
	Sertralin vs. Venlafaxin	4	0,77 [0,47; 1,25]	0,62 [0,36; 0,96]	0,32 [0,15; 0,57]
	Fluvoxamin vs. Venlafaxin	1	1,34 [0,30; 6,02]	0,71 [0,30; 1,42]	0,65 [0,31; 1,18]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,03 [0,71; 1,49]	1,10 [0,74; 1,56]	0,98 [0,68; 1,38]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	0,27 [0,13; 0,55]	0,39 [0,22; 0,64]	0,39 [0,22; 0,61]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	1,11 [0,56; 2,22]	1,15 [0,53; 2,17]	1,09 [0,53; 1,97]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	3	0,55 [0,31; 0,97]	0,62 [0,32; 1,04]	0,59 [0,32; 0,99]
	Fluoxetin vs. Mirtazapin			0,65 [0,44; 0,93]	0,64 [0,45; 0,87]
	Escitalopram vs. Mirtazapin			0,83 [0,26; 2,02]	0,86 [0,31; 1,88]
	Paroxetin vs. Mirtazapin	4	1,56 [1,01; 2,38]	1,10 [0,74; 1,55]	1,29 [0,93; 1,75]
	Sertralin vs. Mirtazapin	1	0,23 [0,08; 0,61]	0,64 [0,35; 1,06]	0,36 [0,17; 0,64]
	Fluvoxamin vs. Mirtazapin	2	0,60 [0,31; 1,18]	0,73 [0,33; 1,36]	0,71 [0,36; 1,26]
	TZA vs. Mirtazapin	1	0,95 [0,06; 15,54]	1,15 [0,67; 1,84]	1,10 [0,67; 1,72]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			0,41 [0,21; 0,73]	0,44 [0,24; 0,73]
	Trazodon vs. Mirtazapin			1,20 [0,51; 2,42]	1,23 [0,56; 2,37]
Bupropion	Fluoxetin vs. Bupropion			1,13 [0,65; 1,87]	1,16 [0,67; 1,95]
	Escitalopram vs. Bupropion			1,44 [0,43; 3,66]	1,55 [0,53; 3,57]
	Paroxetin vs. Bupropion			1,92 [1,07; 3,22]	2,35 [1,31; 3,90]
	Sertralin vs. Bupropion			1,12 [0,53; 2,09]	0,65 [0,25; 1,34]
	Fluvoxamin vs. Bupropion			1,29 [0,47; 2,85]	1,32 [0,51; 2,74]
	TZA vs. Bupropion			1,99 [1,04; 3,54]	1,99 [1,05; 3,43]
	Agomelatin vs. Bupropion			0,71 [0,33; 1,37]	0,80 [0,36; 1,48]
	Trazodon vs. Bupropion			2,08 [0,81; 4,48]	2,24 [0,89; 4,65]
Fluoxetin	Escitalopram vs. Fluoxetin			1,29 [0,43; 3,04]	1,35 [0,52; 2,91]
	Paroxetin vs. Fluoxetin			1,73 [1,19; 2,38]	2,04 [1,47; 2,75]
	Sertralin vs. Fluoxetin			1,00 <sup>c</sup> [0,56; 1,62]	0,57 [0,26; 1,03]
	Fluvoxamin vs. Fluoxetin			1,16 [0,48; 2,31]	1,14 [0,53; 2,10]
	TZA vs. Fluoxetin			1,79 [1,13; 2,67]	1,73 [1,12; 2,58]
	Agomelatin vs. Fluoxetin	1	1,03 [0,20; 5,20]	0,64 [0,35; 1,07]	0,69 [0,38; 1,10]
	Trazodon vs. Fluoxetin			1,87 [0,83; 3,63]	1,94 [0,93; 3,56]
Escitalopram	Paroxetin vs. Escitalopram			1,70 [0,55; 4,03]	1,81 [0,68; 3,98]
	Sertralin vs. Escitalopram			0,98 [0,29; 2,46]	0,51 [0,15; 1,33]
	Fluvoxamin vs. Escitalopram			1,14 [0,27; 3,16]	1,02 [0,29; 2,58]
	TZA vs. Escitalopram			1,76 [0,55; 4,26]	1,54 [0,56; 3,46]
	Agomelatin vs. Escitalopram			0,62 [0,18; 1,60]	0,62 [0,20; 1,46]
	Trazodon vs. Escitalopram			1,82 [0,46; 4,94]	1,71 [0,53; 4,25]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
Paroxetin	Sertralin vs. Paroxetin	1	0,97 [0,31; 3,09]	0,59 [0,33; 0,98]	0,28 [0,13; 0,54]
	Fluvoxamin vs. Paroxetin			0,68 [0,29; 1,35]	0,57 [0,27; 1,05]
	TZA vs. Paroxetin			1,06 [0,65; 1,66]	0,87 [0,54; 1,42]
	Agomelatin vs. Paroxetin			0,38 [0,20; 0,65]	0,34 [0,19; 0,56]
	Trazodon vs. Paroxetin			1,10 [0,48; 2,20]	0,97 [0,44; 1,81]
Sertralin	Fluvoxamin vs. Sertralin			1,22 [0,46; 2,65]	2,24 [0,84; 4,98]
	TZA vs. Sertralin			1,90 [0,99; 3,37]	3,41 [1,52; 6,76]
	Agomelatin vs. Sertralin			0,68 [0,31; 1,32]	1,36 [0,56; 2,88]
	Trazodon vs. Sertralin			1,98 [0,78; 4,30]	3,84 [1,33; 8,77]
Fluvoxamin	TZA vs. Fluvoxamin			1,80 [0,72; 3,84]	1,71 [0,75; 3,46]
	Agomelatin vs. Fluvoxamin			0,64 [0,23; 1,46]	0,68 [0,27; 1,41]
	Trazodon vs. Fluvoxamin			1,88 [0,58; 4,63]	1,91 [0,66; 4,36]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1	1,02 [0,24; 4,29]	0,37 [0,18; 0,67]	0,41 [0,21; 0,69]
	Trazodon vs. TZA			1,08 [0,46; 2,17]	1,16 [0,51; 2,23]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin			3,16 [1,17; 6,95]	2,97 [1,25; 6,03]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang H dargestellt.  
b: Der genaue Wert des direkten Effektschätzers ist 1,003.  
c: Der genaue Wert des Effektschätzers der MTC Meta-Analyse basierend auf allen Studien ist 1,0020.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Zum Endpunkt **Rückfall** lagen die Ergebnisse von 7 Studien vor. Nach Anwendung der Methodik zur Informationssynthese mussten die Agomelatinstudien allerdings wegen bedeutsamer Heterogenität aus dem Studienpool entfernt werden. Schließlich umfasste das Netzwerk für den Endpunkt Rückfall 3 placebokontrollierte Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen (jeweils eine zu Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin). Das Netzwerk war daher sternförmig. Dementsprechend wurde als Vorgehen zur Datensynthese der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher gewählt. Eine Konsistenzprüfung war nicht möglich, da diese eine geschlossene Schleife im Netzwerk erfordert hätte. Es konnten daher keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Analog zu den Ergebnissen aus den adjustierten Vergleichen, zu denen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, wurde hier davon ausgegangen, dass das Ergebnis zum Endpunkt Rückfall aus den adjustierten



indirekten Vergleichen eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt. Tabelle 4 zeigt das Ergebnis zum Endpunkt Rückfall aus den direkten und den adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher.

Tabelle 4: Rückfall, Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher OR [95 %-KI]
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1	0,53 [0,30; 0,95]	
	Venlafaxin vs. Placebo	1	0,42 [0,26; 0,68]	
	Mirtazapin vs. Placebo	1	0,33 [0,16; 0,68]	
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,79 [0,37; 1,69]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,63 [0,25; 1,58]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin			0,79 [0,33; 1,89]

KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Zum Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)** lagen die Ergebnisse von 13 Studien vor. Nach Anwendung der beschriebenen Methodik zur Informationssynthese war das endpunktspezifische Netzwerk mit 3 placebokontrollierten Studien sternförmig. Bis auf Bupropion waren alle Prüfsubstanzen im Netzwerk enthalten. Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vorgenommen. Eine Konsistenzprüfung war nicht möglich, da diese eine geschlossene Schleife im Netzwerk erfordert hätte. Es konnten daher keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Analog zu den Ergebnissen aus den adjustierten Vergleichen, zu denen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, wurde hier davon ausgegangen, dass das Ergebnis zum Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)** aus den adjustierten indirekten Vergleichen eine adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung darstellt. Tabelle 5 zeigt das Ergebnis zum Endpunkt **„Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)** aus den direkten und den adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher.

Tabelle 5: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

(Rückfallpräventionsstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

	<b>Wirkstoffvergleiche</b>	<b>Studien</b>	<b>Direkter Vergleich OR [95 %-KI]</b>	<b>Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher OR [95 %-KI]</b>
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1	1,05 [0,30; 3,70]	
	Venlafaxin vs. Placebo	1	0,91 [0,45; 1,84]	
	Mirtazapin vs. Placebo	1	5,08 [1,06; 24,30]	
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,87 [0,21; 3,70]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			4,86 [0,65; 36,29]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin			5,57 [1,00; 30,99] <sup>a</sup>

a: Der genaue Wert des unteren KI des Ergebnisses des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher ist 1,001499 und somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.  
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Für den einzigen stetigen Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität**, der anhand der Quality of Life in Depression Scale (QLDS) operationalisiert wurde, bildeten 3 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 6 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 4 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 6 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 4 2-armige und 2 3-armige Studien, sodass 10 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Es waren 2 der 4 Prüfsubstanzen im Netzwerk enthalten (Duloxetin, Venlafaxin). Für diesen Endpunkt wurde eine MTC Meta-Analyse gerechnet, anhand derer die Konsistenzprüfung durchgeführt wurde. Es war kein Studienausschluss aufgrund des Inkonsistenz-Kriteriums notwendig und somit gab es keine Einschränkung der MTC-Ergebnisse im Zusammenhang mit der Konsistenzgewinnung. Tabelle 6 zeigt das Hauptergebnis zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den adjustierten indirekten Vergleichen. Zusätzlich sind die Ergebnisse aus den direkten Vergleichen zur Übersicht abgebildet.

Tabelle 6: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich MD [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien, konsistent (Hauptergebnis) MD [95 %-CrI]
	DIC			11,98
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	4	-3,08 [-4,40; -1,76]	-3,06 [-4,90; -1,22]
	Venlafaxin vs. Placebo			-4,62 [-7,47; -1,75]
	Paroxetin vs. Placebo	2	-2,65 [-4,58; -0,72]	-2,92 [-5,42; -0,41]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	-1,60 [-2,85; -0,34]	-1,56 [-3,75; 0,68]
	Paroxetin vs. Duloxetin	2	-0,17 [-2,12; 1,77]	0,14 [-2,31; 2,64]
Venlafaxin	Paroxetin vs. Venlafaxin			1,70 [-1,61; 5,05]

Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität.  
a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang I dargestellt.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konvidenzintervall, MD: Mittelwertdifferenz, MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale

Da es zum Endpunkt **Rezidive** lediglich Studien zu einem paarweisen Wirkstoffvergleich gab, konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche gerechnet werden. Aus demselben Grund konnte der Endpunkt in der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht herangezogen werden.

### Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Auf Grundlage der Ergebnisse der vorausgeschalteten und aktualisierten Nutzenbewertungen wurde eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchgeführt. Diese wurde exemplarisch auf eine erwachsene Patientenpopulation mit mittelschwerer bis schwerer Depression zwischen 18 und 65 Jahren beschränkt, wobei für die Effektschätzer der Nutzenbewertung auch Studien mit Patienten ohne Alterseinschränkung berücksichtigt wurden. Als gesundheitsökonomischer Studientyp wurde eine inkrementelle Kosteneffektivitätsanalyse basierend auf einem entscheidungsanalytischen Modell gewählt. Die Analyse wurde mit dem Effizienzgrenzenansatz umgesetzt.

Für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde eine systematische Literaturrecherche für die Erstellung des Modellkonzepts in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology

Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation), Health Economic Evaluations Database (HEED) durchgeführt. Die letzte Suche fand am 03.01.2011 statt.

Darüber hinaus wurden die Seiten einiger Erstattungsinstitutionen / Leitlinienanbieter gesichtet.

Weiterhin wurde eine systematische Literaturrecherche für die Kostenbestimmung in den gleichen Datenbanken am 31.03.2011 durchgeführt.

Als weitere wichtige Quelle in der Kostenbestimmung wurden auch Auswertungen von GKV-Routinedaten herangezogen, die zur Berechnung der Kosten in einzelnen Kostenbereichen eingingen (vor allem stationäre Aufenthalte und AU) sowie zur Überprüfung von Patientenanteilen und Annahmen genutzt wurden.

Weitere Quellen waren:

- EBM-Katalog für die Bestimmung der ambulanten und psychotherapeutischen Leistungen
- Lauer-Taxe, Fachinformationen der Hersteller sowie Arzneiverordnungs-Report für die Berechnung der Arzneimittelkosten
- Statistik der deutschen Rentenversicherung 2009 für die Bestimmung der Rehabilitationskosten
- volkswirtschaftliche Gesamtrechnung 2010 des Statistischen Bundesamts für die Berechnung der indirekten Kosten

Über eine Expertenbefragung wurden Daten erhoben zur Frage der Weiterbehandlung bei Nichtansprechen oder Rückfall sowie zur Verteilung von Haus- und Facharztbehandlung.

Die Kosten wurden aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft bestimmt. In dieser Perspektive wurden die Kostenparameter für das Modell für die Leistungsbereiche ambulante Versorgung, Arzneimittel, stationäre Aufenthalte und Psychotherapie nach dem Bottom-Up-Ansatz bestimmt. Für den Leistungsbereich Arzneimittel wurden Leitsubstanzen als Vertreter von Wirkstoffklassen bestimmt, sofern Wirkstoffklassen in der vorgeschalteten Nutzenbewertung gebildet wurden. Zusätzlich wurden auch die Zuzahlungen für die ambulanten Leistungen, Arzneimittel und stationäre Leistungen ermittelt. Weiterhin wurden die Kosten aus gesellschaftlicher Perspektive im engeren Sinn bestimmt. Dazu wurden für das Modell Kosten für Produktivitätsausfall aufgrund von Arbeitsunfähigkeit (AU) berechnet. Darüber hinaus wurden aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn auch Kosten für Rehabilitation aus Sicht der Rentenversicherung berücksichtigt. Die indirekten Kosten und die Kosten für Rehabilitation aus Sicht der Rentenversicherung wurden mit einem Top-Down Ansatz bestimmt. Die indirekten Kosten wurden mittels des Humankapitalansatzes ermittelt. Indexjahr ist das Jahr 2011. Wenn Preise nicht für das Jahr 2011 verfügbar waren, wurden diese mittels des Verbraucherpreisindex auf das Jahr 2011 angeglichen.

Für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde ein Markov-Modell mit einer zweimonatigen Zykluslänge erstellt und mittels Kohortensimulation ausgewertet. Die folgenden 8 Zustände wurden im Modell berücksichtigt: Akutbehandlung einer Depression in Erstlinientherapie, Weiterbehandlung eines Ansprechens in Erstlinientherapie, Weiterbehandlung einer Remission in Erstlinientherapie, Weiterbehandlung einer Depression nach Rückfall in Erstlinientherapie, Depression in Zweitlinientherapie nach Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Depression nach fehlendem Ansprechen in Zweitlinientherapie, Ansprechen / Remission nach Abbruch in Zweitlinientherapie und Depression nach Rückfall in Zweitlinientherapie. In das Modell gingen im Basisfall die Hauptergebnisse aus den MTC Meta-Analysen auf Basis eines konsistenten Netzwerks bzw. aus direkten Vergleichen (falls keine MTC Meta-Analyse gerechnet werden konnte) als Effektschätzer der Nutzenbewertung ein. Szenarien über den studienbelegten Zeitraum (im Durchschnitt etwa 8 Wochen) und über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden modelliert. Letztere wurden sowohl aus Perspektive der GKV als auch aus einer Perspektive der Gesellschaft im engeren Sinne durchgeführt. In der Basisfallanalyse war vorgesehen, Effizienzgrenzen für die Endpunkte Remission, Ansprechen, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Lebensqualität gemessen anhand der QLDS und Rückfall zu erstellen. Die um die Nutzendifferenz zur Effizienzgrenze bereinigten Kosten und die daraus abgeleiteten Erstattungspreise (kurz: zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise) der Prüfsubstanzen wurden über den Net-Health-Benefit(NHB)-Ansatz berechnet. Aufgrund der kurzen Zeithorizonte wurde nicht diskontiert.

Im Rahmen der Untersuchung der Unsicherheit der Schätzung der zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise wurden umfassende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. In deterministischen Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss konkreter Ausprägungen aller Parameter außer der Arzneimittelkosten auf den NHB geprüft. Zusätzlich wurde der NHB für unterschiedliche Basiswahrscheinlichkeiten für die jeweiligen Endpunkte in Sensitivitätsanalysen untersucht. Weiterhin wurde in Szenarioanalysen ermittelt, wie sich die Analyseergebnisse für die jeweiligen Endpunkte unter Einbezug der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen aus der Nutzenbewertung verhalten. Dazu wurden anstelle der Hauptergebnisse, die der Basisfallanalyse in der Kosten-Nutzen-Bewertung zugrunde lagen, MTC-Ergebnisse aus MTC Meta-Analysen mit abweichenden A-priori-Verteilungen, MTC-Ergebnisse aus Analysen mit allen Studien im Studienpool (vor Konsistenzprüfung) oder die Schätzer aus den direkten Vergleichen (homogener Studienpool, vor Konsistenzprüfung) ins Modell eingesetzt. Die A-priori-Verteilungen wurden dabei variiert für die studienspezifischen Baselinewahrscheinlichkeiten, die Basisparameter und die Varianz zwischen den Studien. Der Einfluss auf den NHB wurde dargestellt. Abschließend wurden probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt und Interquartilsregionen um den endpunktspezifischen NHB der Prüfsubstanzen und den daraus resultierenden zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen ausgewiesen. Die Interquartilsregionen decken die 50 % der Simulationen in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen ab, die oberhalb der 25 % niedrigsten Ergebnisse und unterhalb der 25 % höchsten Ergebnisse für den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis liegen.

Die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise flossen in die Ausgaben-Einfluss-Analyse ein, die für eine Population mit mittelschwerer und schwerer Depression berechnet wurde, die näherungsweise der in den Nutzenbewertungen entsprach. Zum einen wurden auf Basis der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung Veränderungen bei Umsetzung auf die Prüfsubstanzen mit dem zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis über die Jahre 2010 bis 2013 berechnet. Dafür wurde angenommen, dass die in der Kosten-Nutzen-Bewertung dominierten Komparatoren und Prüfsubstanzen bis zum Jahr 2013 je nach Szenario zwischen 25 und 100 % substituiert würden. Zum anderen wurde die Veränderung im Arzneimittelbudget über die gesamten Verordnungen an Antidepressiva in der GKV ermittelt.

Aufgrund der veränderten Gesetzeslage wurde der Bericht nicht aktualisiert. Dennoch hat man fokussierte Recherchen für die Suche nach Kostenstudien und gesundheitsökonomischen Evaluationen durchgeführt, um einen Eindruck zu erhalten, ob seit dem letzten Recherchedatum bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts im Jahr 2013 Studien in relevantem Umfang veröffentlicht wurden. Diese fokussierten Recherchen entsprechen nicht den üblichen Standards des Instituts bei systematischen Recherchen, weswegen kein Anspruch auf eine Vollständigkeit dieser Übersicht besteht. Außerdem wurden für Arzneimittelkosten und weitere Kostenbereiche die veränderten Kosten zusammengetragen.

### **Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung**

Die vorliegenden Ergebnisse des Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung geben den Stand der Datenlage des Jahres 2010 (gesundheitsökonomische Evaluationen) bzw. 2011 (Kostendaten) wieder.

### ***Zwischenergebnisse der Kostenbestimmung***

#### *Quellen der Kostenbestimmung*

Aus der systematischen Literaturrecherche wurden 11 Kostenstudien identifiziert, die nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für den Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Daraus konnten jedoch keine Ergebnisse der Studien zur Berechnung der Kostenparameter für das gesundheitsökonomische Modell herangezogen werden. Dies lag daran, dass einerseits in keiner Studie die hier relevante Population vollständig abgebildet wurde und sich andererseits die Kosten aus den Kostenstudien auf unterschiedliche Betrachtungszeiträume und Basisjahre bezogen. Daher wurden Ergebnisse aus den recherchierten Studien lediglich im Vergleich zu den hier berechneten Kosten auf methodisches Vorgehen und Ergebnisse diskutiert.

Die Kostenparameter wurden jeweils für alle Gesundheitszustände und Zyklen des Markov-Modells durch eigene Berechnungen bestimmt. Die Quellen waren je nach Leistungsbereichen unterschiedlich. Die Annahmen für die Versorgungspfade und Handlungsoptionen wurden vor allem auf Basis der Nationalen Versorgungsleitlinie und der Expertenbefragung getroffen.

*Generierung von zustandsbezogenen Kosten*

Die Höhe der Kostenparameter in den Gesundheitszuständen je Durchschnittspatient wurde einerseits durch Annahmen zur Inanspruchnahme in dem jeweiligen Leistungsbereich (zum Beispiel die Anzahl der Arztbesuche, Kosten des verordneten Arzneimittels etc.) sowie andererseits durch die Anteile der Patienten in diesem Leistungsbereich bestimmt. Bei Eingang in absorbierende Zustände wurden einmalig Übergangskosten berechnet, um eine Kostenüberschätzung für Patienten, die mehrere Zyklen in den Zuständen verweilen, zu verhindern.

*Ermittlung substanzenbezogener Kosten in den Zuständen des Modells*

Außer erhöhten Monitoringkosten bei TZA für Elektrokardiogramm (EKG) im ambulanten Bereich konnten keine strategiespezifischen Kostenunterschiede für die verschiedenen Leistungsbereiche gesichert dargelegt werden. So ergeben sich Unterschiede in den Kostenparametern je Arzneimittelstrategie hauptsächlich durch die unterschiedlichen Arzneimittelkosten selbst (inklusive Zuzahlungen). Alle weiteren Kostenbereiche haben keinen Strategiebezug und gingen somit als Sockelbeträge für alle Arzneimittel gleichermaßen in die Kostenparameter ein.

*Ergebnisse der Kostenparameter*

In den folgenden Tabellen wird eine Gesamtübersicht über die ins Markov-Modell eingegangenen Kosten per Zustand und Wirkstoff(gruppe) gegeben.

Tabelle 7: Modell Kosten-Nutzen-Bewertung – Kostenparameter Arzneimittel und Zuzahlungen für Arzneimittel

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Markov-Zustände →	Depression ET	Ansprechen ET	Remission ET	Depression ET	Depression ZT	Depression ZT	Ansprechen /	Depression ZT
		Kostenparameter ↓	(akut)	(kont.)	(kont.)	(kont.) nach Rückfall	nach Abbruch	kein Ansprechen	Remission ZT nach Abbruch	nach Rückfall
SNRI	Venlafaxin (Prüfsubstanz)	Arzneimittelkosten (€)	49,80	50,05	50,30	49,30	22,24	29,26	22,58	29,26
		Zuzahlungen (€)	5,95	5,98	6,01	5,89	2,61	3,93	2,65	3,93
	Duloxetin (Prüfsubstanz)	Arzneimittelkosten (€)	142,07	142,79	143,50	140,63	22,24	42,31	22,58	42,31
		Zuzahlungen (€)	6,15	6,18	6,21	6,08	2,61	3,96	2,65	3,96
SSRI	SSRI Leitsubstanz	Arzneimittelkosten (€)	19,43	19,53	19,63	19,24	53,79	49,58	54,61	49,58
		Zuzahlungen (€)	3,01	3,03	3,04	2,98	3,17	4,59	3,22	4,59
TZA	TZA Leitsubstanz	Arzneimittelkosten (€)	22,86	22,97	23,09	22,62	35,80	40,14	36,35	40,14
		Zuzahlungen (€)	0,00	0,00	0,00	0,00	3,54	3,62	3,59	3,62
sonstige	Trazodon	Arzneimittelkosten (€)	68,04	68,39	68,73	67,35	33,96	41,88	34,48	41,88
		Zuzahlungen (€)	0,00	0,00	0,00	0,00	3,07	3,48	3,12	3,48
	Bupropion (Prüfsubstanz)	Arzneimittelkosten (€)	95,24	95,72	96,20	94,27	33,56	45,39	34,08	45,39
		Zuzahlungen (€)	10,04	10,09	10,14	9,94	3,01	4,85	3,06	4,85
	Agomelatin	Arzneimittelkosten (€)	152,78	153,55	154,32	151,24	33,46	53,44	33,97	53,44
		Zuzahlungen (€)	9,22	9,26	9,31	9,13	3,03	4,76	3,08	4,76
	Mirtazapin (Prüfsubstanz)	Arzneimittelkosten (€)	24,94	25,07	25,20	24,69	35,66	39,44	36,20	39,44
		Zuzahlungen (€)	3,04	3,05	3,07	3,01	3,07	4,37	3,12	4,37

ET: Erstlinientherapie, kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmemhemmer, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZT: Zweitlinientherapie



Tabelle 8: Modell Kosten-Nutzen-Bewertung – Kostenparameter weiterer Leistungsbereiche

<b>Markov-Zustände →</b>	<b>Depression ET (akut)</b>	<b>Ansprechen ET (kont.)</b>	<b>Remission ET (kont.)</b>	<b>Depression ET (kont.) nach Rückfall</b>	<b>Depression ZT nach Abbruch</b>	<b>Depression ZT Kein Ansprechen</b>	<b>Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch</b>	<b>Depression ZT nach Rückfall</b>
<b>Kostenparameter ↓</b>								
ambulante Kosten (alle Strategien außer TZA und Placebo) (€)	76,00	34,71	25,43	55,96	56,09	57,55	56,95	57,55
ambulante Kosten (TZA) (€)	83,81	42,56	25,43	63,69	56,09	57,55	56,95	57,55
ambulante Kosten (Placebo) (€)	63,46	34,71	25,43	55,96	56,09	56,00	56,95	56,00
Psychotherapie (alle Strategien) (€)	43,91	36,17	0,00	83,13	83,13	83,13	36,17	83,13
stationärer Aufenthalt (alle Strategien) (€)	97,30	48,65	0,00	194,60	194,60	194,60	48,65	194,60
Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulant, Psychotherapie, stationär; alle Strategien) (€)	9,31	8,15	7,00	11,61	11,61	11,61	8,15	11,61
Übergangskosten einmalig (ambulant; alle Strategien außer Placebo) (€)	0,00	0,00	0,00	32,52	32,52	57,95	33,02	57,95
Übergangskosten einmalig (ambulant; Placebo) (€)	0,00	0,00	0,00	32,52	32,52	32,52	33,02	32,52
Übergangskosten einmalig (Psychotherapie; alle Strategien) (€)	0,00	0,00	0,00	18,28	18,28	18,28	0,00	18,28
indirekte Kosten (alle Strategien) (€)	200,64	140,45	0,00	200,64	200,64	200,64	140,45	200,64
Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen (alle Strategien) (€)	0,00	17,73	0,00	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZT: Zweitlinientherapie								

### ***Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung***

Auf Grundlage der vorhandenen Daten konnten in der Basisfallanalyse, in die Schätzer aus dem konsistenten Netzwerk der MTC Meta-Analysen bzw. die direkten Schätzer (falls keine MTC Meta-Analyse gerechnet wurde) eingingen, im Kurzzeithorizont von 2 Monaten aus GKV-Versichertenperspektive alle Prüfsubstanzen und weitgehend alle Komparatoren für die Endpunkte Ansprechen, Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ berücksichtigt werden. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten nur 2 der 4 Prüfsubstanzen (Venlafaxin, Duloxetin) und die SSRI (vertreten durch Paroxetin) einbezogen werden. In den Szenarien des Langzeithorizonts sowohl aus der GKV-Versichertenperspektive als auch aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne lagen für die Endpunkte Remission, Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ nur Daten für die 3 Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin vor.

Für alle Endpunkte im Langzeithorizont von einem Jahr konnten keine Effizienzgrenzen erzeugt werden bzw. es hätte nur ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für Duloxetin auf Basis einer Effizienzgrenze, die Mirtazapin und Venlafaxin einschliesse, berechnet werden können. Für die Endpunkte Ansprechen, Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Kurzzeithorizont konnten Effizienzgrenzen ermittelt werden; für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ konnte auch im Kurzzeithorizont keine Effizienzgrenze ermittelt werden. Ein Vergleich der Ergebnisse der Modellierung über den studienbelegten Zeithorizont mit den Ergebnissen der Modellierung über den 12-Monats-Zeitraum für die Endpunkte Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigt für Venlafaxin, Mirtazapin und Duloxetin Kosteneinsparungen im ambulanten, stationären und psychotherapeutischen Bereich; für eine belastbare Interpretation in Bezug auf die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise fehlen im Langzeithorizont von 12 Monaten aber die Komparatoren des Indikationsgebiets (außer Placebo).

Alle Prüfsubstanzen lagen in den Endpunkte Remission und Ansprechen im Kurzzeithorizont von 2 Monaten aus GKV-Versichertenperspektive unter der Effizienzgrenze (= negativer NHB). Auf Basis der Effizienzgrenzen in den Endpunkten Remission und Ansprechen konnten über den NHB-Ansatz Faktoren berechnet werden, aus denen man vom Basispreis der Prüfsubstanzen, der in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung angesetzt wurde, einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis kalkulieren konnte. Für die Endpunkte Remission und Ansprechen ergaben sich Erstattungspreise von 42,99 bzw. 40,91 € für Venlafaxin, 31,66 bzw. 24,28 € für Mirtazapin, 30,66 bzw. 9,30 € für Duloxetin und 2,93 bzw. 1,48 € für Bupropion (siehe Tabelle 10 im Fazit).

Im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lag Venlafaxin über der Effizienzgrenze und hatte einen positiven NHB, Duloxetin lag unter der Effizienzgrenze und hatte einen negativen NHB. Für andere Prüfsubstanzen oder andere Komparatoren als die SSRI (Paroxetin) oder Placebo lagen keine Daten vor. Eine Aussage für die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise ist darum als kritisch anzusehen und wird nicht getroffen vor dem Hintergrund, dass genau jene Komparatoren fehlen, die in anderen Endpunkten die

Effizienzgrenze bilden (TZA in den Endpunkten Remission und Ansprechen sowie zusätzlich Agomelatin im Endpunkt Remission).

### *Sensitivitätsanalysen*

Aus den deterministischen Sensitivitätsanalysen ließ sich erkennen, dass in allen Analysen zunächst die jeweiligen Effektschätzer der Prüfsubstanzen im Vergleich zu Placebo im jeweiligen Endpunkt entscheidenden Einfluss auf den NHB-Wert haben. Darüber hinaus zeigte sich ein Einfluss der Effektschätzer der Komparatoren, die die Effizienzgrenze im jeweiligen Endpunkt bilden. So hat der Effektschätzer für den Vergleich von TZA mit Placebo im Endpunkt Remission und im Endpunkt Ansprechen großen Einfluss auf den NHB der Prüfsubstanzen. Für Venlafaxin, Bupropion und Duloxetin hat weiterhin der Effektschätzer von Agomelatin in den Endpunkten Remission und Ansprechen entscheidenden Einfluss. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) hat der Effektschätzer für die SSRI und Placebo entscheidenden Einfluss. Insgesamt zeigte sich, dass die Veränderung der Kosten (mit Ausnahme der Arzneimittelkosten, die nicht variiert wurden) wenig Einfluss auf den NHB hatte.

Da für die deutsche Bevölkerung keine Daten für die Basiswahrscheinlichkeit eines natürlichen Verlaufs vorliegen, also ohne Arzneimittelversorgung ein Ansprechen zu erreichen, wurde diese Basiswahrscheinlichkeit über die volle Spannweite des möglichen Ansprechens unter Placebo auf Basis der in den eingeschlossenen Studien erhobenen Basiswahrscheinlichkeiten von 12,8 bis 63,2 % (minimaler und maximaler Wert) verändert. Das Verhältnis der NHB-Werte der Prüfsubstanzen zueinander blieb in etwa gleich, auch wenn sich die absoluten Werte des Ansprechens unter Placebo veränderten, die deutlich niedriger oder höher als der aus den Studien erhobene Median von 37,2 % lagen. Falls also der tatsächliche natürliche Verlauf bei Depression, gemessen als Ansprechen unter Placebo, in Deutschland anders ist als angenommen, würde sich der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis für die Prüfsubstanzen gegenüber der Basisfallanalyse ändern. Die Senkung der Basispreise in den Endpunkten Ansprechen und Remission könnte geringer oder höher ausfallen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich keine Änderung in dieser Szenarioanalyse.

Die Szenarioanalysen mit Effektschätzern aus MTC Meta-Analysen mit abweichenden A-priori-Verteilungen in den MTC Meta-Analysen zeigten nur kleinste Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Basisfallanalyse. Dasselbe galt auch für die Szenarioanalysen, die auf den Effektschätzern aus den MTC Meta-Analysen mit allen Studien basierten. Allerdings liegt im letzteren Fall für den Endpunkt Ansprechen eine gleichgerichtete Veränderung der Werte des NHB zu weniger negativen Werten vor, sprich, der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis würde für diesen Endpunkt in dieser Szenarioanalyse höher als für die Basisfallanalyse ausfallen.

In der Szenarioanalyse mit den Effektschätzern aus den direkten Vergleichen ergaben sich durch die abweichenden Effektschätzer für die Komparatoren TZA und Agomelatin, die in der Basisfallanalyse die Effizienzgrenze in den Endpunkten Ansprechen und Remission bildeten, andere Effizienzgrenzen. Diese Abweichungen ließen sich dadurch erklären, dass für die Berechnung der Effektschätzer einiger Komparatoren aus direkten Vergleichen nur wenige Studien zur Verfügung standen und damit diese Schätzer auf weniger Informationen als die Schätzer aus den indirekten Vergleichen beruhen. Daher wurden die Ergebnisse aus der MTC Meta-Analyse des konsistenten Studienpools als adäquate Datengrundlage für die Kosten-Nutzen-Bewertung angesehen. Weitere Analysen auf Basis der direkten Vergleiche, zum Beispiel die Berechnung von zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen, sind damit nicht sinnvoll.

Die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen für die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Venlafaxin und Mirtazapin in den Endpunkten Remission und Ansprechen samt Interquartilsregionen sind Tabelle 10 im Fazit zu entnehmen.

### **Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse**

Die vorliegenden Ergebnisse des Berichts zur Ausgaben-Einfluss-Analyse geben den Stand der Datenlage des Jahres 2010 wieder.

Für die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung untersuchten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Depression errechnet sich eine Zielpopulation von 315 252 Versicherten in der GKV. Deren indikationsbezogene Ausgaben für Arzneimittel, ambulante Versorgung, Krankenhausaufenthalte sowie Krankengeld beliefen sich im Referenzjahr 2010 auf 560,3 Mio. €

Berichtet werden hier die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse (AEA) in den Szenarien mit 25 % und 75 % Substitution der dominierten Wirkstoffe durch Venlafaxin bzw. Mirtazapin mit den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen in den Endpunkten Remission und Ansprechen auf Basis des Kurzzeithorizonts.

Tabelle 9: Veränderungen depressionsbezogener Versorgungsausgaben der Zielpopulation bei Substitution mit Mirtazapin oder Venlafaxin und Einführung des jeweiligen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach 3-jährigem Hochlauf

	Remission Szenario 75 % <sup>a</sup>	Remission Szenario 25 % <sup>b</sup>	Ansprechen Szenario 75 % <sup>c</sup>	Ansprechen Szenario 25 % <sup>d</sup>
<b>Δ Mirtazapin (%)</b>	-0,52	-0,25	-0,86	-0,40
<b>Δ Mirtazapin (€)</b>	-2 935 489	-1 420 315	-4 812 088	-2 251 444
<b>Δ Venlafaxin (%)</b>	-0,80	-0,37	-1,02	-0,45
<b>Δ Venlafaxin (€)</b>	-4 465 107	-2 068 401	-5 694 753	-2 514 535

a: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe  
b: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe  
c: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe  
d: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe  
Δ: Veränderung der depressionsbezogenen Versorgungsausgaben nach 3 Jahren im Falle der Substitution mit Mirtazapin oder Venlafaxin

Die Summe aller Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2010 für die untersuchten Wirkstoffe ohne Einschränkung auf die Zielpopulation der Kosten-Nutzen-Bewertung sowie auf die Indikation Depression, bewertet zu wirtschaftlichen Nettopreisen, betrug laut Arzneiverordnungs-Report 2011 436,3 Mio. €. Für die Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Mirtazapin ergibt sich basierend auf dem Endpunkt Remission (basierend auf dem Endpunkt Ansprechen) eine Ausgabenreduktion um 4,65 % bzw. 20,3 Mio. € (6,97 % bzw. 30,4 Mio. €). Eine Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Venlafaxin basierend auf dem Endpunkt Remission (basierend auf dem Endpunkt Ansprechen) reduziert die Gesamtausgaben für Prüfsubstanzen und Komparatoren um 7,77 % bzw. um 33,9 Mio. € (8,09 % bzw. 35,3 Mio. €).

### Aktualisierungsbedarf

Der Aktualisierungsbedarf ab dem Jahr 2010 (Nutzensdaten und gesundheitsökonomische Evaluationen) bzw. 2011 (Kostendaten) bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Abschlussberichts im Jahr 2013 wurde auf Basis der Studienlage für Nutzensdaten, das Modellkonzept sowie Veränderungen der Kosten eingeschätzt. Eine fokussierte Recherche ergab, dass sich die Datenbasis für die Nutzenbewertung seit der letzten Recherche erweitert hat, sodass eine Aktualisierung der Analysen erforderlich wäre, um die Belastbarkeit der Ergebnisse der Bewertung sicherzustellen.

Auf der Kostenseite ergeben sich deutliche Änderungen dadurch, dass Venlafaxin und Mirtazapin in eine Festbetragsgruppe eingruppiert wurden und sich dadurch die Preise deutlich verringert haben. Die Veränderung der Preise der anderen Arzneimittel

(einschließlich Duloxetin und Bupropion) ist vergleichsweise gering (niedriger Cent-Bereich) und geht in beide Richtungen. In den Kostenbereichen ambulant, stationär, Psychotherapie, Rehabilitation, indirekte Kosten und Zuzahlungen gab es Änderungen, deren Auswirkungen für den Akutzeitraum als gering einzuschätzen sind. Die deterministischen Sensitivitätsanalysen auf Basis der Daten bis 2010 / 2011 zeigten außerdem, dass die NHB-Werte robust gegenüber der Variation der weiteren Kostenparameter sind.

Auf Grundlage dieser Entwicklungen würde eine erneute Kosten-Nutzen-Bewertung mit dem hier vorliegenden Modell andere Ergebnisse zeitigen.

### **Fazit**

Die Kosten-Nutzen-Bewertung lieferte Effizienzgrenzen für die Endpunkte Ansprechen, Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) über den Kurzzeithorizont, der mit einem Zyklus von 8 Wochen in etwa der Studiendauer der eingeschlossenen Studien aus der vorgeschalteten und aktualisierten Nutzenbewertung entsprach. Im Langzeithorizont, einer Modellierung über ein Jahr, konnten keine Effizienzgrenzen ermittelt werden, da Daten nicht für alle Prüfsubstanzen und vor allem nicht für die Komparatoren vorlagen.

Aus den Effizienzgrenzen zu Ansprechen und Remission kann zu allen 4 Prüfsubstanzen basierend auf dem jeweiligen NHB der Prüfsubstanz abgeleitet werden, wie der derzeitige Basispreis (siehe Tabelle 10) verändert werden müsste, damit die Prüfsubstanzen auf der Effizienzgrenze liegen (das heißt ein NHB = 0 erzeugt wird). Im vorliegenden Fall konnte für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ keine Effizienzgrenze erzeugt werden und somit kein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für diesen Endpunkt berechnet werden. Eine umfassende Abwägung von Nutzen und Schaden spiegelt sich damit nicht in den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen.

Die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind im Zusammenhang der Unsicherheit zu verstehen, das heißt nicht losgelöst von den in Tabelle 10 berichteten Interquartilsregionen zu interpretieren. Die Interquartilsregion deckt die 50 % der Simulationen in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen ab, die oberhalb der 25 % niedrigsten Ergebnisse und unterhalb der 25 % höchsten Ergebnisse für den Erstattungspreis liegen. Als weiteres Ergebnis der probabilistischen Sensitivitätsanalysen gilt, dass in beiden Endpunkten mehr als 75 % der Durchläufe für Venlafaxin und Mirtazapin einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises ausweisen. Für Bupropion und Duloxetin gilt dies sogar in mehr als 97,5 % der Durchläufe.

Für Venlafaxin wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 42,99 € (IQR: 35,33 bis 83,04 €) für den Endpunkt Remission und von 40,91 € (IQR: 31,22 bis 54,25 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt. Für Mirtazapin wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 31,66 € (IQR: 20,68 bis 44,90 €) für den Endpunkt Remission und von 24,28 € (IQR: 14,29 bis 35,96 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt. Für Duloxetin wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 30,66 € (IQR: 22,94 bis 69,66 €) für

den Endpunkt Remission und von 9,30 € (IQR: 0,35 bis 21,95 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt. Für Bupropion wurde ein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 2,93 € (IQR: 0 bis 10,32 €) für den Endpunkt Remission und von 1,48 € (IQR: 0 bis 8,29 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt.

Tabelle 10: Übersicht über die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	EP Remission (€)	EP IQR PSA Remission (€)	EP Ansprechen (€)	EP IQR PSA Ansprechen (€)
<b>Bupropion</b>	104,88	2,93	0–10,32	1,48	0–8,29
<b>Duloxetin</b>	241,18	30,66	22,94–69,66	9,30	0,35–21,95
<b>Mirtazapin</b>	46,46	31,66	20,68–44,90	24,28	14,29–35,96
<b>Venlafaxin</b>	92,57	42,99	35,33–83,04	40,91	31,22–54,25

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

Alle Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind nur für die Indikation Depression zu verstehen. Wenn einzelne Arzneimittel auch für andere Indikationen eine Zulassung haben, kann über den über Indikationen zu mittelnden Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aus dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nichts ausgesagt werden.

Auf Grundlage dieser Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise wurde die Ausgaben-Einfluss-Analyse berechnet. Da der Faktor für die Prüfsubstanzen Bupropion und Duloxetin zu einer starken Preisabsenkung dieser Arzneimittel führen würde, wurden im Weiteren nur die Prüfsubstanzen Mirtazapin und Venlafaxin mit dem Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis auf Basis der Endpunkte Remission und Ansprechen betrachtet. Für die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung untersuchten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Depression errechnet sich eine Zielpopulation von 315 252 Versicherten in der GKV. Deren indikationsbezogene Ausgaben für Arzneimittel, ambulante Versorgung, Krankenhausaufenthalte sowie Krankengeld beliefen sich im Referenzjahr 2010 auf 560,3 Mio. €

Diese Ausgaben sinken im Falle einer maximalen Substitution von 75 % der Substanzen, die in der Effizienzgrenzenanalyse dominiert wurden, durch die Prüfsubstanz Mirtazapin bei Einführung des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach 3 Jahren um 0,52 % oder 2,9 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Remission) bzw. um 0,86 % oder 4,8 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Ansprechen). Für die Prüfsubstanz Venlafaxin ergibt sich bei Einführung des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises eine Reduktion der Gesamtausgaben für die Zielpopulation nach 3 Jahren um 0,80 % oder 4,5 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Remission) bzw. um 1,02 % oder 5,7 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Ansprechen).

Bei alleiniger Betrachtung der Ausgaben für Arzneimittel aufgrund aller GKV-Verordnungen ergäben sich für Mirtazapin Einsparungen von rund 5 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigtem Erstattungspreis für den Endpunkt Remission) bis 7 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigtem Erstattungspreis für den Endpunkt Ansprechen) und für Venlafaxin von rund 8 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für die Endpunkte Remission bzw. Ansprechen) bezogen auf die jährlichen Verschreibungen für Antidepressiva im Falle der Einführung der jeweils zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise bei gleichbleibenden Verordnungsanteilen.

Aufgrund neuer Daten gibt es einen Aktualisierungsbedarf für diese Kosten-Nutzen-Bewertung. Diese wurde nicht vorgenommen aufgrund der mit der Einführung des AMNOG geänderten rechtlichen Vorgaben für das Institut. Die konkreten Ergebnisse geben den Stand des Jahres 2010 bzw. 2011 wieder.

**Schlagwörter:** Depression, Depressive Störung, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Mirtazapin, Systematische Übersicht, Kosten-Nutzen-Bewertung

**Keywords:** Depression, Depressive Disorder, Venlafaxine, Duloxetine, Bupropion, Mirtazapine, Systematic Review, Cost-Effectiveness Analysis



## 1 Hintergrund

### 1.1 Umsetzung des Auftrags

Grundlage der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragten Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) waren die Ergebnisse der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in den Abschlussberichten A05-20C [1] und A05-20A [2].

### 1.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

Entsprechend den Fachinformationen sind die Wirkstoffe Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin für die unten genannten auftragsrelevanten Anwendungsgebiete zugelassen.<sup>2</sup>

**Venlafaxin** (Trevilor<sup>®</sup> sowie als Generikum) [3]:

- Behandlung von Episoden einer Major Depression
- Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression

**Duloxetin** (Cymbalta<sup>®</sup>) [4]:

- Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression)

**Bupropion** (Elontril<sup>®</sup>) [5]:

- Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression)

**Mirtazapin** (Remergil<sup>®</sup> sowie als Generikum) [6]:

- Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)

### 1.3 Derzeitige Regelung der Verordnungsfähigkeit

Es liegen zurzeit vonseiten des G-BA keine Einschränkungen der Verordnungsfähigkeit der Wirkstoffe Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin in den auftragsrelevanten Anwendungsgebieten vor.

### 1.4 Definition und Eingrenzung des Krankheitsbilds

Depressionen sind affektive Befindlichkeitsstörungen und zählen zu den psychischen Erkrankungen. Sie verursachen bei den Betroffenen eine erhebliche Beeinträchtigung der

---

<sup>2</sup> Zu den Begriffen Depression und „Major Depression“ gilt für dieses Dokument: Im Einzelnen wird die Sprachregulierung aus den Fachinformationen mit Referenz auf den englischen Fachbegriff „Major Depression“ an dieser Stelle übernommen. Im weiteren Verlauf wird wie im deutschen Sprachraum üblich von Depression gesprochen, wenn die sog. „Major Depression“ (Englisch) gemeint ist.

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Typische Symptome sind Freud-, Interesse- und Antriebslosigkeit. Auch körperliche Beschwerden wie Schmerzen oder Müdigkeit können auftreten. Bei einem Arztbesuch stehen Letztere nicht selten im Vordergrund. Weitere Symptome der Erkrankung sind ein vermindertes Selbstwertgefühl, Appetit- und Schlafstörungen sowie unbegründete Selbstvorwürfe bzw. unangemessene Schuldgefühle und wiederkehrende Gedanken an den Tod. Depressionen sind die häufigste Ursache für Suizide. Es wird angenommen, dass ca. 50 % der Suizide auf depressive Erkrankungen zurückzuführen sind [7].

In diesem Bericht steht die unipolare Depression einschließlich der depressiven Episode und der rezidivierenden depressiven Störung im Mittelpunkt, definiert durch die Kategorien F32 und F33 der ICD-10-GM (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification) [8]. Entsprechend bestimmt das US-amerikanische Klassifikationssystem DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen) die „Depression“ als das Vorhandensein einer einzelnen Episode einer Depression (depressive Episode) oder zweier bzw. mehrerer depressiver Episoden (Depression, rezidivierend) [9].

Für die Diagnose einer klinisch relevanten depressiven Episode nach dem Diagnosesystem sowohl des ICD-10 als auch des DSM-IV müssen eine bestimmte Anzahl und Ausprägung von Symptomen mindestens 2 Wochen bei den Betroffenen auftreten. Mindestens eines der Symptome ist entweder depressive Verstimmung oder ein Verlust an Freude bzw. Interesse. Die Symptome dürfen nicht die Kriterien einer gemischten Episode erfüllen; sie sollten aber in klinisch bedeutsamer Weise Beeinträchtigungen in wichtigen Funktionsbereichen verursachen und nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (zum Beispiel von Drogen, Medikamenten) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (beispielsweise eine Hypothyreose) zurückgehen. Die Symptome sollten ebenfalls nicht durch „einfache Trauer“ erklärbar sein. Je nach Anzahl der Symptome, dem Schweregrad der einzelnen Symptome, dem Ausmaß der funktionalen Beeinträchtigungen und dem subjektiven Leidensgefühl wird sowohl nach ICD-10 als auch nach DSM-IV der Schweregrad der Depression bzw. der depressiven Episode als leicht, mittelschwer oder schwer klassifiziert [9,10].

Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva ist es sinnvoll, einheitliche Bezeichnungen zur Definition und zum möglichen Verlauf der Depression festzulegen. In einem Konsensusverfahren US-amerikanischer Experten konnte eine Einigung auf folgende Begriffe erreicht werden, die gegenwärtig gebräuchlich sind [11]:

Eine **depressive Episode** ist der Zeitraum, in dem der Patient die volle depressive Symptomatik zeigt, wie sie durch die Diagnosesysteme, zum Beispiel ICD-10, definiert ist.

Das **Ansprechen** auf eine Behandlung beschreibt die Tatsache, dass eine partielle Remission beginnt, das heißt, der Patient zeigt nicht mehr die volle Symptomatik. Das Ansprechen auf

eine Behandlung wird häufig als eine Besserung der depressiven Symptomatik um mindestens 50 % auf einer Depressionsskala operationalisiert [12,13].

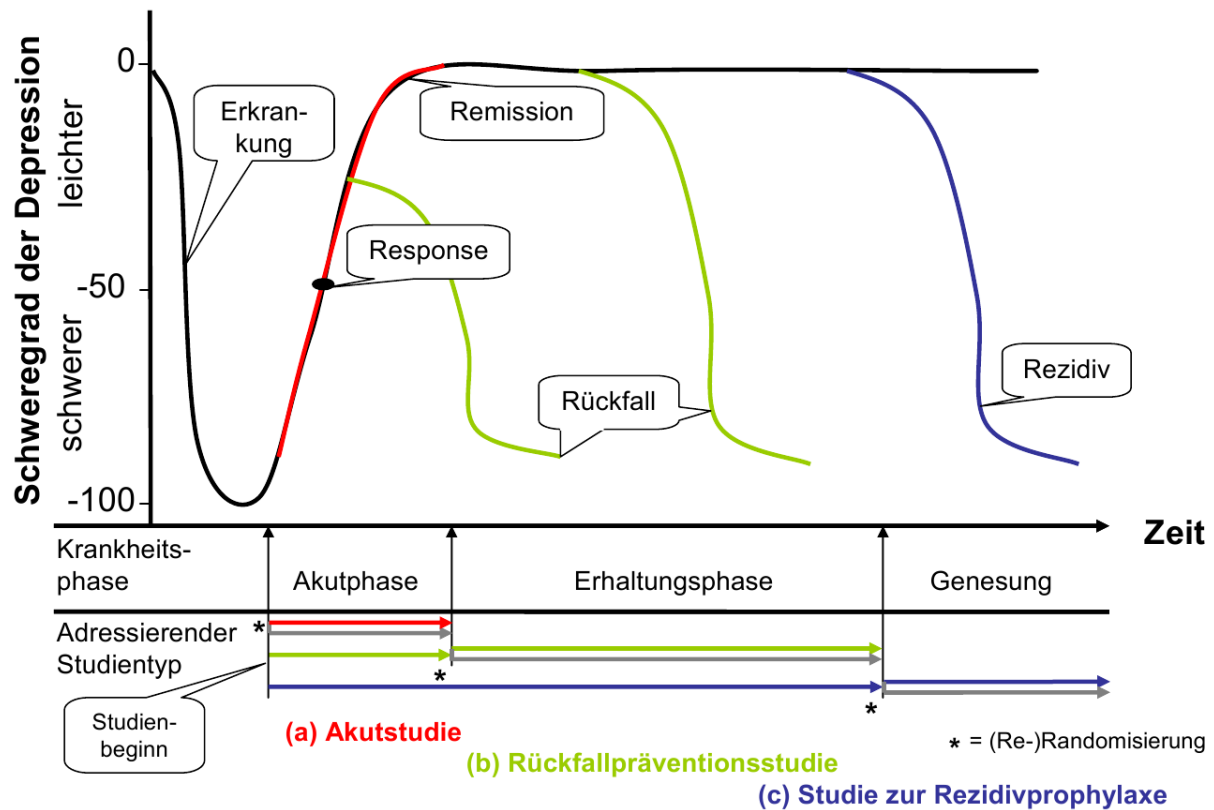
Von (voller) **Remission** wird gesprochen, wenn sich die Symptomatik so deutlich verringert, dass der Patient die Kriterien für eine Depression nicht mehr erfüllt [14].

Ein Ansprechen unter Therapie wird in der Regel nach 4 Wochen, eine Remission nach 8 Wochen erwartet [14]. Es besteht Konsens, dass Studien in der Akutphase mindestens 6 Wochen dauern sollten, besser 8 bis 10 Wochen, um das volle Ausmaß der Symptombesserung zu erfassen [15]. Hält die Remission, also die Symptommfreiheit, über einen bestimmten längeren Zeitraum (etwa 6 bis 12 Monate) an, so spricht man von Genesung (recovery) [11].

Der Begriff **Rückfall** (relapse) bezeichnet ein Wiederauftreten der vollen depressiven Symptomatik während der Phase der Remission, jedoch vor der Genesung [16].

Unter einem **Rezidiv** (Wiedererkrankung, recurrence) versteht man das Auftreten einer neuen depressiven Episode nach vorangegangener Genesung [16].

Folgende Abbildung veranschaulicht die zuvor beschriebenen Begriffe in grafischer Form.



Studien für die 3 Krankheitsphasen Akut-, Erhaltungsphase und Genesung (obere Zeile unter der Zeitachse) werden mit mindestens 2 Studiendesigns und mindestens 2 unterschiedlichen Populationen durchgeführt (untere Zeile unter der Zeitachse): (a) Akutstudie: mind. 6 Wochen Behandlung; Endpunkt: Symptomverbesserung; bei erstmalig oder rezidivierend erkrankten depressiven Patienten. (b) Rückfallpräventionsstudien: ca. 4 bis 6 Monate doppelblinde Behandlung in Respondern aus der (auch offen und unkontrolliert – wie im Beispiel in der Grafik – durchgeführten) Akutphase nach (Re-)Randomisierung im Anschluss an die Akutphase; Endpunkt: Symptomverschlechterung; bei erstmalig oder rezidivierend erkrankten depressiven Patienten. (c) Studie zur Rezidivprophylaxe: mind. 12 Monate doppelblinde Behandlung in Respondern aus der (auch offen und unkontrolliert – wie im Beispiel in der Grafik – durchgeführten) Akut- und Erhaltungsphase nach (Re-)Randomisierung im Anschluss an die Erhaltungsphase; Endpunkt: Symptomverschlechterung; üblicherweise ausschließlich in rezidivierend erkrankten depressiven Patienten (Kontrollgruppenarm im Anschluss an die Randomisierung in Grau).

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [17])

## 1.5 Epidemiologie und Krankheitslast

Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 berichtete für die „Depression“, erhoben entweder als Einzelepisode oder im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung, eine 12-Monats-Prävalenz von 8,3 %. Für denselben Zeitraum wurde eine Prävalenz von 10,9 % für die Gesamtheit depressiver unipolarer Störungen dokumentiert [18,19]. In einer Studie aus dem Jahr 2007 wird die 12-Monats-Prävalenz der Depression (ICD-Codierungen F32 und F33) in einer nicht repräsentativen deutschen Bevölkerungstichprobe basierend auf Versicherten-daten der Gmünder Ersatzkasse ähnlich hoch auf 8,7 % geschätzt [20]. Schätzungen für Europa berichten eine 12-Monats-Prävalenz zwischen 3 und 11 % [21-23]. Verschiedene weitere deutsche Studien schätzen die Punktprevalenz der „Depression“ in Hausarztpatienten zwischen 4 und 10 % [19,24,25]. Die Lebenszeitprävalenz der Depression wird international

auf ca. 12 bis 16 % [22,26] geschätzt und liegt in Deutschland bei ca. 15 % [27]. Frauen erkranken deutlich häufiger als Männer an Depressionen (Lebenszeitprävalenz Depressionen: 20,7 % vs. 8,9 %, [27]; 12-Monats-Prävalenz Depression und / oder dysthyme Störung: 14,2 % versus 7,6 %; 12-Monats-Prävalenz Depression: 11,2 % versus 5,5 % [19,21]). Dieser Geschlechtsunterschied wird auch in mehreren europäischen Studien beschrieben [22,28]. Das gleichzeitige Vorkommen depressiver Störungen mit weiteren psychischen oder körperlichen Erkrankungen ist häufig [29,30]. Laut Daten des Bundes-Gesundheitssurveys betrug die Komorbiditätsrate etwa 60 % [31]. Bei Vorliegen einer depressiven Erkrankung ist die durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursachte Sterblichkeit erhöht [32].

Die Erkrankung bringt für die Betroffenen oft massive Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben mit sich – dies gilt sowohl im Hinblick auf zwischenmenschliche Beziehungen als auch im Hinblick auf die Arbeitsfähigkeit [33,34]. Neben einer höheren Rate an Arbeitslosigkeit können krankheitsbedingte Kommunikationsprobleme unter anderem zu einer Verschlechterung des sozialen Funktionsniveaus führen. Für die körperliche und soziale Beeinträchtigung durch die Depression liegt eine klare Beziehung zum Schweregrad der Erkrankung vor. Liegt eine Depression vor, nehmen die Erkrankten häufig sonstige medizinische Dienste verstärkt zu den psychiatrischen in Anspruch [35]. Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Selbsttötung (Suizid) bzw. Suizidalität verbunden [36]. Nach Berechnungen der WHO steht die Depression derzeit weltweit an dritter Stelle der Erkrankungen, die schwere und schwerste Einschränkungen des täglichen Lebens verursachen (berechnet auf Basis von Disability-adjusted Life Years (DALYs), das heißt der Summe der Lebensjahre, die durch Behinderung oder vorzeitigen Tod aufgrund einer Erkrankung verloren gehen), und könnte nach Schätzung der WHO im Jahr 2020 an die zweite Stelle aufrücken [37].

## **1.6 Krankheitsverlauf**

Depressive Erkrankungen verlaufen häufig chronisch-intermittierend [29,38,39]. Eine US-amerikanische Verlaufsstudie zeigte beispielsweise, dass in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren 85 % derjenigen, die einmal eine Depression hatten und zwischenzeitlich gesundet waren, im weiteren Verlauf erneut eine Episode einer affektiven Störung erlebten [40]. In einigen älteren Studien zeigten sich allerdings geringere Wiedererkrankungsraten von ca. 50 % nach einer einzelnen depressiven Episode [16]. Das Risiko für das erneute Auftreten einer depressiven Episode steigt mit der Anzahl der vorherigen Erkrankungsepisoden [41]. Am häufigsten tritt die erste depressive Episode zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf, eine Ersterkrankung ist jedoch auch im höheren Lebensalter möglich. Bei einem bedeutenden Teil der Betroffenen findet sich eine depressive Episode schon in der Kindheit oder in der Adoleszenz [42].

## **1.7 Versorgungspfade und Versorgungsrealität**

Die Hausärzte haben bei der Diagnose und Therapie depressiver Patienten eine Schlüsselrolle [43]. Häufig sucht ein depressiver Patient zunächst aufgrund somatischer und nicht aufgrund

psychischer Symptome einen Hausarzt (HA) auf [44]. Die nationale Versorgungsleitlinie (NVL) aus dem Jahr 2009 empfiehlt daher mit dem höchsten Empfehlungsgrad (A), dass bei Patienten mit unspezifischen Beschwerden wie Schlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen, Appetitminderung, allgemeiner Kraftlosigkeit, anhaltenden Schmerzen oder körperlichen Beschwerden unter anderem das Vorliegen einer depressiven Störung aktiv exploriert werden soll [45].

Neben dem HA spielen folgende Fachdisziplinen bei der Diagnose und Therapie depressiver Patienten eine wesentliche Rolle: Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenheilkunde sowie für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Psychotherapie und Psychoanalyse sowie psychologische Psychotherapeuten. Darüber hinaus sind weitere Berufsgruppen in die Behandlung depressiver Patienten eingebunden wie Ergotherapeuten, Sozialarbeiter / -pädagogen, Soziotherapeuten und die häuslichen sozialpsychiatrischen Dienste. Letztlich stehen für die Behandlung depressiver Patienten verschiedene stationäre Einrichtungen zur Verfügung, insbesondere die Fachkrankenhäuser für Psychiatrie / Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, die entsprechenden Fachabteilungen an Allgemeinkrankenhäusern und deren Ambulanzen sowie die psychosomatischen Rehabilitationskliniken [45].

Die Versorgungsrealität in Deutschland wird, was die Erkennung und Behandlung depressiver Erkrankungen anbelangt, vielfach als unzureichend beschrieben. Verschiedene Studien und Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Diagnose „depressive Erkrankung“ oft nicht gestellt wird oder zunächst falsch gestellt wird. Insbesondere die Unter- und Fehlversorgung im haus- und fachärztlichen Bereich wird wiederholt attestiert [45].

## 1.8 Therapieempfehlung in Deutschland

Gemäß NVL 2009 [45] wird bei einer leichten oder mittelschweren Depression eine Psycho- oder eine Pharmakotherapie empfohlen. Jedoch wird von einer Erstbehandlung leichter depressiver Episoden mit einem Antidepressivum abgeraten (Empfehlungsgrad B)<sup>3</sup>. Bei den akuten mittelschweren depressiven Episoden wird mit höchstem Empfehlungsgrad (A) empfohlen, dem Patienten ein Antidepressivum anzubieten. Bei schweren Depressionen wird eine Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie empfohlen. Im Rahmen der konkreten NVL-Empfehlungen zur Pharmakotherapie wird kein Antidepressivum als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Im Gegenteil, die Leitlinie stellt die Vor- und Nachteile und die Einschränkungen bei der Verschreibung unterschiedlicher Antidepressiva heraus. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Einschätzung der Nebenwirkungsprofile, welche sich für die verschiedenen Antidepressiva teilweise stark unterscheiden. Über den Einsatz eines bestimmten Antidepressivums wird unter Berücksichtigung der Charakteristika des Patienten

---

<sup>3</sup> Die NVL sieht 4 Empfehlungsgrade vor: A (starke Empfehlung [„Soll“]), B (Empfehlung [„Sollte“]), 0 (Empfehlung offen [„Kann“]) und KKP (Gute klinische Praxis [„Klinischer Konsenspunkt“]).

(zum Beispiel Alter, Geschlecht, Komorbidität) und des Nebenwirkungsprofils des Medikaments entschieden.

Folgende Antidepressiva werden gemäß der NVL [45] zur Pharmakotherapie in Deutschland eingesetzt:

- trizyklische Antidepressiva plus Maprotilin (TZA) – nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (NSMRI) (insbesondere Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Trimipramin)
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI, insbesondere Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)
- Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (insbesondere Moclobemid, Tranylcypromin)
- selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) (Venlafaxin, Duloxetin)
- selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Reboxetin)<sup>4</sup>
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten (Mirtazapin)
- selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (Bupropion)
- Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin)

Darüber hinaus werden zur Behandlung der Depression nicht klassifizierte Antidepressiva (Trazodon), Lithiumsalze und Phytopharmaka (Johanniskraut) eingesetzt.

## 1.9 Krankheitskosten

Die direkten Kosten für die Behandlung der unipolaren Depression (ICD-10 Diagnosen: F32 bis F34) beliefen sich laut Statistischem Bundesamt in Deutschland im Jahr 2006 auf ca. 4,6 Mrd. € Im Jahr 2008 sind die Gesamtkosten um weitere 600 Mio. € auf ca. 5,2 Mrd. € gestiegen, was einer Steigerung um ca. 13 % über 2 Jahre entspricht [48]. Die jährlichen direkten Behandlungskosten pro depressiven Patient werden entsprechend der Studienlage in Deutschland auf 1264 bis 2577 € geschätzt [49,50].

Entsprechend den Angaben der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) waren im Jahr 2003 insgesamt 2,8 % aller AU-Tage auf eine depressive Episode (F32) zurückzuführen [51]. Da für Deutschland keine Daten vorliegen, die eine exakte Berechnung zuließen, schätzen Luppä et al. [52] auf Basis der internationalen Studienlage die Produktivitätsverluste durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit für das Jahr 2003 auf 1900 bis 3515 € pro depressiven

---

<sup>4</sup> Nach der NVL ist Reboxetin „aufgrund der mangelnden Wirksamkeit gegenüber Placebo [...] nicht mehr für die klinische Praxis zu empfehlen“[45]. Laut Beschluss des G-BA vom 16.09.2010 und dessen Bekanntmachung im Bundesanzeiger im Dezember 2010 sind Arzneimittel mit dem Wirkstoff Reboxetin nicht mehr zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig [46,47].

Patient. Die Produktivitätsverluste aufgrund vorzeitiger Sterblichkeit schätzen Luppá et al. [52] für dasselbe Jahr auf 140 bis 285 € pro Patient und Jahr. Die indirekten Kosten pro Patient aufgrund von Morbidität und Mortalität belaufen sich somit auf 2040 bis 3800 €



## 2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung der Kosten-Nutzen-Verhältnisse von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Therapien zur Akutbehandlung sowie zur Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe von Episoden einer Depression.

In der Zeit zwischen Auftragserteilung und Abschluss dieses Auftrags hat es mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) auch Änderungen gegeben, die sich im § 35b SGB V niedergeschlagen haben. Zum einen hat man den Begriff des Höchstbetrags verlassen. Es geht nunmehr um einen in Verhandlungen zu erzielenden Erstattungsbetrag. Zum anderen haben sich die Voraussetzungen geändert, unter denen eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchgeführt wird. Insgesamt hat sich aber die Zielrichtung der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht verändert, dem Entscheidungsträger Informationen über einen Preis zur Verfügung zu stellen, der für ein (neues) Arzneimittel bei gegebenem (Zusatz-)Nutzen als angemessen und zumutbar bei einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft anzusehen wäre. Daher konnten die methodischen Grundlagen der Kosten-Nutzen-Bewertung [53] beibehalten werden.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der G-BA hat am 17.12.2009 das IQWiG beauftragt, eine Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich mit weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen bei der Behandlung von Episoden einer Depression sowie bei der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe durchzuführen.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 18.10.2010 wurde am 26.10.2010 auf der Webseite des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 23.11.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 11.01.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung im IQWiG mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan wurde auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.05.2011) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 09.11.2012, wurde am 19.11.2012 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.01.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 10.04.2013 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

Zunächst werden die wesentlichen Änderungen vom vorläufigen Berichtsplan zum Berichtsplan in einer Übersicht dargestellt. Dann folgen die Änderungen im Vorbericht gegenüber dem Berichtsplan. Zuletzt werden die Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht beschrieben. Detailliert werden die Änderungen des methodischen

Vorgehens in den Abschnitten 5.2 zur Nutzenbewertung und 6.2 zur Kosten-Nutzen-Bewertung erläutert.

### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergab sich im Berichtsplan, Version 1.0, eine größere methodische Änderung in den Anforderungen an die endpunktspezifischen Netzwerke innerhalb von adjustierten indirekten Vergleichen.

- Die im vorläufigen Berichtsplan beschriebene Anforderung an das Netzwerk, dass eine direkte Verbindung zwischen den Wirkstoffklassen SSRI und TZA vorliegen sollte, wird nicht aufrechterhalten. Diese Verbindung ist für die Berechnung der adjustierten indirekten Vergleiche nicht erforderlich. Darüber hinaus ergibt sich hieraus nicht zwangsläufig eine Reduzierung von Inkonsistenz im Netzwerk. Eine Beurteilung der Inkonsistenz ist aufgrund der direkten Vergleiche der Substanzen untereinander sowie der Vergleiche zu einem weiteren gemeinsamen Komparator (hier Placebo) in einem ausreichenden Maß gewährleistet. Der Abschnitt wurde entsprechend angepasst. Weiterhin wurde die Durchführung / Methodik von adjustierten indirekten Vergleichen sowie zur Quantifizierung von und zum Umgang mit Inkonsistenzen bei MTC (Mixed-Treatment-Comparison) Meta-Analysen präzisiert.
- Rehabilitationskosten wurden einbezogen und damit eine Erweiterung der Perspektive um die gesetzliche Rentenversicherung (GRV) vorgenommen.
- Da die Anforderungen an die endpunktspezifischen Netzwerke dahin gehend geändert wurden, dass eine direkte Verbindung zwischen den Wirkstoffklassen SSRI und TZA nicht mehr erforderlich ist, erfolgt eine Erweiterungsrecherche optional nur dann, wenn ein endpunktspezifischer adjustierter indirekter Vergleich aufgrund einer fehlenden Verbindung zwischen identifizierten Vergleichen nicht berechnet werden kann. Der Abschnitt wurde entsprechend angepasst.
- Im Abschnitt 4.3.4 wurde präzisiert, dass voraussichtlich Kostendaten der GKV aus den Jahren 2008 und 2009 herangezogen werden.
- Abschnitt 4.4.3.3.1: Separate Darstellung der recherchierten Datenbanken für die epidemiologische und die gesundheitsökonomische Recherche; bei der epidemiologischen Recherche Ergänzung der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials).
- Abschnitt 4.4.6: Ergänzung zum Thema „Umgang mit unterschiedlichen Effektschätzern aus MTC Meta-Analysen und Direktvergleichen“.
- Insgesamt hatte es einige begriffliche Anpassungen und Präzisierungen im Berichtsplan gegenüber dem vorläufigen Berichtsplan gegeben, zum Beispiel die Änderung des Begriffs „Vergleichsintervention“ in „Komparator“; Änderung des Begriffs „Prüfintervention“ in „Prüfsubstanz“, die im Detail im Berichtsplan nachzulesen sind [54].

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen der Methodik der Nutzenbewertung im Vergleich zum Berichtsplan. Teilweise wurden Konkretisierungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik erforderlich, wie in Abschnitt 5.2 beschrieben.

Im Kapitel „Kosten-Nutzen-Bewertung“ gab es einige methodische Änderungen bzw. Konkretisierungen:

- Die Population für die Bestimmung der Kosten wurde auf mittlere und schwere Depression begrenzt, da Personen mit leichter Depression laut der NVL (zunächst) keine Antidepressiva erhalten.
- In der Modellierung wurde die Population auf Personen zwischen 18 und 65 Jahren begrenzt.
- Die an sich unterschiedlichen Perspektiven der gesetzlichen Rentenversicherung und der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne wurden unter Berücksichtigung der sich auf die Kostenkategorien auswirkenden Wahl der Perspektive zu einer Perspektive zusammengefasst. Da sich für den besonderen Fall der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung im Langzeithorizont über 12 Monate keine Effizienzgrenzen darstellen ließen, wurde darauf verzichtet, dem Entscheidungsträger 3 verschiedene Perspektiven darzustellen. Dargestellt werden im Langzeithorizont über 12 Monate die Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft und die gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinne unter Einschluss der Perspektive der gesetzlichen Rentenversicherung.
- Nutzung von Kostendaten der GKV aus dem Jahr 2010 für die Ausgaben-Einfluss-Analyse. Laut Berichtsplan waren die Jahre 2008 bzw. 2009 vorgesehen. Die Aktualität von Kostendaten ist generell ein Vorteil für den Entscheidungsträger.
- Berechnung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises wie auch der Sensitivitätsanalysen mit dem Net Health Benefit (NHB) Ansatz.
- Sensitivitätsanalysen zur Diskontierungsrate und zu nicht interventionsbezogenen zukünftigen Kosten wurden nicht durchgeführt, da auch im Langzeitszenario ein Ein-Jahres-Zeitraum nicht überschritten wurde.
- Strukturelle Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, um zum Beispiel den Einfluss der Zusammenfassung unterschiedlicher Zustände der Zweitlinientherapie auf das Ergebnis zu untersuchen, da sich die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise, wie sich dem Abschnitt 6.7 zur Darstellung der Effizienzgrenzen entnehmen lässt, nur aus den Modellen, die über den studienbelegten Zeitraum (2 Monate) gehen, herleiten ließen.
- Die strategiebezogenen auf Zustände zu verteilenden Kosten wurden auf Basis von NVL und im Abgleich mit GKV-Daten erhoben (Begründung siehe Abschnitt 6.1.3).

- Für spezifische Daten zur Versorgung von Personen mit Depression (zum Beispiel die Verteilung Facharzt – Hausarzt, Weiterbehandlung nach Rückfall oder Abbruch) wurde zusätzlich zur Informationsbeschaffung gemäß Abschnitt 6.1.3.4 eine Expertenbefragung durchgeführt, da diese für das Modell notwendigen Daten anders nicht zu beschaffen waren.
- In der Ausgaben-Einfluss-Analyse wurden nicht alle Prüfsubstanzen untersucht. Es wurde auf eine Darstellung verzichtet, wenn die aktuellen Basispreise in der Zusammenschau der Ergebnisse für die Endpunkte, für die ein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis bestimmt werden konnte, auf unter 10 % des aktuellen Niveaus gesenkt werden müssten. Als weiteres Kriterium für den Verzicht auf eine Untersuchung der Effekte in der Ausgaben-Einfluss-Analyse wurde die geringe Verordnungszahl herangezogen.

Weiterhin wurden redaktionelle Änderungen vorgenommen: Im Vergleich zum Berichtsplan wurde der Vorbericht anders aufgebaut. Die Abschnitte „Methoden“ und „Ergebnisse“ werden im Gegensatz zum Berichtsplan den neuen Kapiteln „Nutzenbewertung“ (Kapitel 5), „Kosten-Nutzen-Bewertung“ (Kapitel 6) und „Ausgaben-Einfluss-Analyse“ (Kapitel 7) zugeordnet und separat berichtet (siehe Kapitel 4).

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Aus der Anhörung zum Vorbericht und der sich daran anschließenden internen Diskussion ergaben sich im Abschlussbericht die nachfolgend dokumentierten wesentlichen Änderungen bzw. Ergänzungen im Vergleich zum Vorbericht:

- In der Kurzfassung wurde aufgrund einer Stellungnahme die Population der Kosten-Nutzen-Bewertung präzisiert. Außerdem wurden die Bestimmung von Leitsubstanzen und das Indexjahr der Kosten ergänzt. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse auf Millionen Euro gerundet (analog im Fazit und in Kapitel 7).
- In der Kurzfassung, in Abschnitt 9.2.3 und in Abschnitt 9.2.4 wurde die Analyse des 12-Monats-Zeitraums ausführlicher diskutiert, inklusive des Vergleichs der Ergebnisse der Modellierung für den studienbelegten 2-Monats-Zeitraum mit denen für den 12-Monats-Zeitraum.
- In der Kurzfassung, im Fazit und in Abschnitt 9.2.4 wurde auch die Interpretation der Ergebnisse im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität präzisiert.
- In der Kurzfassung und in Abschnitt 9.2.5 wurde aufgrund einer Stellungnahme das Vorgehen bei der Auswahl der Parameter für die deterministische Sensitivitätsanalyse präzisiert.
- Im Fazit wurde ein Begleittext zum besseren Verständnis von Tabelle 10 ergänzt.
- In den Abschnitten 4.2.2 und 6.1.1.3 wurde verdeutlicht, dass es sich hierbei um die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenbewertung handelt. Zudem wurde die Polarität des QLDS-Instruments erläutert.

- Ein Stellungnehmender merkte für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für den Abgleich der Hauptergebnisse der MTC Meta-Analyse mit den direkten Schätzern einen Korrekturbedarf an. Für den Vergleich von Bupropion und Duloxetin bestünden entgegen der Darstellung keine Abweichungen zwischen den Analysen. Dem wurde im Abschlussbericht durch die Streichung eines Teilsatzes und die Änderung dreier Zahlen Rechnung getragen (in Abschnitt 5.3.4.2 unter der Unterüberschrift „Hauptergebnis vs. direkten Schätzer“, 1. Abschnitt Ersetzung der Zahl „15“ durch „14“, dann 4. Aufzählungspunkt, Ersetzung der Zahl „6“ durch „5“ und „5“ durch „4“, Löschung des Texts „Bupropion vs. Duloxetin“).
- Darüber hinaus wurden einzelne Passagen überarbeitet, um sie besser verständlich zu machen (zum Beispiel die Beschreibung der Sensitivitätsanalysen und der Netzwerke für den adjustierten indirekten Vergleich in Abschnitt 5.3).
- In Abschnitt 6.1.1.3 wurde die Begründung für die Notwendigkeit indirekter Vergleiche angepasst und konkretisiert.
- In Abschnitt 6.1.1.3 wurde Tabelle 29 aufgetrennt nach den innerhalb der 2 Zeiträume betrachteten Endpunkten. Weiterhin wurde eine Begründung ergänzt für die fehlende Betrachtung von Trazodon im Endpunkt Remission im studienbelegten Zeithorizont, die fehlenden Prüfsubstanzen und Komparatoren im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für den fehlenden Endpunkt Ansprechen im 12-Monats-Zeitraum.
- Abschnitt 6.1.1.6 wurde ergänzt in Bezug auf den Umgang mit Diskontierung in diesem Bericht.
- In den Abschnitten 6.1.4.2 und 9.3.2 und in Anhang G wurde der Begriff „Differenzialdiagnose“ zu „Diagnose“ korrigiert.
- In Abschnitt 6.1.4.2, Abbildung 9, wurde der Begriff „Komparator“ im Feld „Ausschluss keine Verordnung einer Prüfsubstanz“ ergänzt. Analog wurde in Anhang G unter der Unterüberschrift „Selektion der Therapiepopulation Querschnitt“ verfahren.
- In Abschnitt 6.1.4.3.1 wurde die Verwendung der Routinedaten für die Kosten-Nutzen-Bewertung präzisiert.
- Eine transparente Darstellung zur Anpassung von Studiendaten an die Zykluslänge des Markov-Modells wurde aufgrund einer Stellungnahme in den Methoden in Abschnitt 6.1.7.1 ergänzt und in der Übersicht über die Inputparameter der Basisfallanalyse in Abschnitt 6.6.1 erwähnt.
- Aufgrund von Stellungnahmen wurde der Begriff „Basispreis“ präziser gefasst (siehe Abschnitt 6.1.7.2) und an weiteren Stellen des Berichts verdeutlicht, dass „TZA“ im vorliegenden Bericht die trizyklischen Antidepressiva und das tetrazyklische Antidepressivum Maprotilin umfasst.
- In Abschnitt 6.1.8 wurde aufgrund einer Stellungnahme der Umgang mit der externen Validierung des erstellten gesundheitsökonomischen Modells ergänzt.

- In Abschnitt 6.3.2.1 wurde verdeutlicht, dass zu Beginn des Modells alle Patienten im Zustand „Depression, Akutbehandlung, Erstlinientherapie“ starteten.
- In Abschnitt 6.3.2.2.4 wurde die in das Modell eingeflossene Annahme bis zum durchschnittlichen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse präzisiert.
- In Abschnitt 6.4.5.2 wurde die Bezeichnung „von / nach“ der Spalten und Zeilen in Tabelle 56 umgedreht und mit Pfeilen weiter verdeutlicht.
- In Abschnitt 6.6.1 wurde die Herkunft der Effektschätzer als Inputparameter präzisiert.
- In Abschnitt 6.6.2.1 wurde die Herleitung der Grenzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) korrigiert.
- In Abschnitt 6.6.3 wurde ein einleitender Begleittext zum besseren Verständnis des Abschnitts ergänzt. Der Text zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ unter der Unterüberschrift „Inputparameter für Szenarioanalyse 3“ wurde gelöscht, da der Endpunkt in diesem Szenario nicht dargestellt ist.
- In den Abschnitten 6.7.2 und 6.7.3 wurden mit Tabelle 84 und Tabelle 92 die nach Kostenbereichen dargestellten Kosten für Szenario 1 und 2 der Basisfallanalyse ergänzt.
- In Abschnitt 6.6.4, Tabelle 81, sowie in Abschnitt 6.7.2 wurde für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität die positive Darstellung der QLDS Mittelwertdifferenz in den Abbildungen der Effizienzgrenze erläutert.
- In Abschnitt 6.8.1.2 wurde die Erwähnung von 2 Segmenten der Effizienzgrenze (bei Vorliegen von nur einem) entfernt. Abbildung 32 wurde durch die korrekte Abbildung für den Wirkstoff Bupropion im Endpunkt Ansprechen ersetzt.
- In Abschnitt 6.9 wurde die Erklärung und Interpretation von Tabelle 121 ergänzt und auf alle Prüfsubstanzen erweitert.
- In Abschnitt 7.1 wurde ein Großteil des Texts aus dem Abschnitt „6.1.4.3.1 Kosten und Mengen im Leistungsbereich Arzneimittel“ verschoben, da die Arzneimittelkosten aus Routinedaten primär für die Ausgaben-Einfluss-Analyse herangezogen wurden.
- Mit Kapitel 8 wurde eine orientierende Übersicht über den Aktualisierungsbedarf dieser Kosten-Nutzen-Bewertung ergänzt.
- In Abschnitt 9.2.2 wurde der Ergebnisabgleich der Kostenbestimmung um die Kostenstudie von Kleine-Budde et al. [55] ergänzt.
- Abschnitt 9.4 enthält die Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.
- Anhang E wurde erstellt, um die Daten aus einer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Publikation für die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigen.

Darüber hinaus ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht noch redaktionelle Änderungen.

## **4 Gliederung und Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung**

### **4.1 Gliederung der Kosten-Nutzen-Bewertung**

Da das vorliegende Dokument sowohl eine Nutzenbewertung bzw. eine Aktualisierung und Zusammenführung vorausgehender Nutzenbewertungen als auch eine darauf aufbauende Kosten-Nutzen-Bewertung umfasst, musste eine Form der Gliederung gefunden werden, die dem bisherigen Vorgehen des IQWiG und den Erfordernissen des Aufbaus einer Kosten-Nutzen-Bewertung gerecht wird. Daher kam es zu der Zweiteilung in Nutzenbewertung (siehe Kapitel 5) und Kosten-Nutzen-Bewertung (siehe Kapitel 6). Beide Kapitel sind dann in sich wieder derselben Systematik folgend gegliedert: Methoden, Änderung der Methoden gegenüber dem Berichtsplan / Vorbericht und Ergebnisse.

Innerhalb der Kosten-Nutzen-Bewertung werden zunächst die Methoden in Abschnitt 6.1 erläutert. Anschließend werden nach einer Erläuterung der Änderungen im methodischen Vorgehen (siehe Abschnitt 6.2) in den Abschnitten 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6 die neben der Nutzenbewertung weiteren Grundsteine und Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung als Zwischenergebnisse vorgestellt. Darunter fallen die Modellerstellung, die Bestimmung der Inputparameter Kosten und weiterer Daten der Versorgung (Abschnitt 6.5 Ergebnisse der Expertenbefragung) und die Modellkalkulation. Anschließend werden im Abschnitt 6.7 die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung vorgestellt. Darauf folgen die Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 6.8) und eine zusammenfassende Ableitung von Erstattungspreisen (Abschnitt 6.9).

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse wird als eigenständiges Kapitel wiederum in Methoden und Ergebnisse (Abschnitt 7.1 und 7.3) und darauf aufsetzende Sensitivitätsanalysen gegliedert. Die abschließende Diskussion (Kapitel 9) folgt dieser Systematik.

### **4.2 Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung**

#### **4.2.1 Prüfsubstanzen und Komparatoren**

Die zu prüfenden Interventionen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung waren die medikamentöse Therapie mit Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin.

Die in den Studien eingesetzten Prüfsubstanzen und Komparatoren mussten im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungs- und für die GKV gültigen Erstattungsstatus angewendet worden sein. Die Angemessenheit der Dosierung der Interventionen wurde analog zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen anhand der in Deutschland empfohlenen Dosierungen bewertet (siehe hierzu Abschlussbericht A05-20A [2], Abschnitte 5.2.1.1 [Duloxetin] und 5.3.1.1 [Venlafaxin], „Charakteristika der Studienpopulation“ sowie A05-20C [1], Abschnitte 5.2.1.2 [Mirtazapin] und 5.2.1.3 [Bupropion]).



#### 4.2.1.1 Auswahl von Komparatoren

Zur Auswahl von Komparatoren wurde zunächst die Gesamtzahl aller im Indikationsbereich zulasten der GKV verordnungsfähigen Arzneimittel, die sich im anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem finden ließen [56], auf ihre Relevanz für das Versorgungsgeschehen geprüft. Dabei konnten Komparatoren beispielsweise aufgrund von geringen Verordnungszahlen insbesondere bei gleichzeitig hohem Alter des Wirkstoffs ausgeschlossen werden (zum Beispiel Mianserin). Des Weiteren wurden nur verordnungsfähige Antidepressiva berücksichtigt, die zur Erstbehandlung eingesetzt wurden. MAO-Hemmer (Tranlycypromin, Moclobemid) beispielsweise werden nicht regelhaft zur Erstbehandlung eingesetzt. Weiterhin wurde geprüft, ob die Substanz möglicherweise in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen als häufiger Komparator genutzt wurde. Auch die Placebobehandlung wurde in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung als Komparator betrachtet.

#### 4.2.1.2 Einbezug und Zusammenfassung von Komparatoren

In den vorgeschalteten Nutzenbewertungen wurden endpunktspezifisch Wirkstoffe zu Wirkstoffklassen als Komparatoren zusammengefasst, sofern keine durch einzelne Wirkstoffe bedingte bedeutsame Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen vorlag.

Sofern im Rahmen der Aktualisierung der Nutzenbewertung zusätzliche relevante Studien identifiziert wurden, wurden diese zusammen mit den in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen berücksichtigten Studien in Meta-Analysen synthetisiert. Zeigte sich in diesen Meta-Analysen keine bedeutsame Heterogenität, wurden entsprechende Wirkstoffklassen als Komparatoren in den endpunktspezifischen Bewertungen berücksichtigt. Bedeutsame Heterogenität führte dazu, dass einzelne Substanzen endpunktspezifisch separat in die Effizienzgrenzen eingingen. Die Definition und Bewertung bedeutsamer Heterogenität ist in Abschnitt 5.1.7.3 beschrieben.

Folgende Wirkstoffklassen konnten auf Grundlage der vorgeschalteten Nutzenbewertungen endpunktspezifisch in der Kosten-Nutzen-Bewertung Berücksichtigung finden:

- SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)
- TZA (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin)

Folgende Substanzen wurden identifiziert, die keiner Wirkstoffklasse zuzuordnen waren:

- Agomelatin
- Trazodon

In den vorgeschalteten und aktualisierten Nutzenbewertungen konnten keine direkt vergleichenden Studien zwischen den Wirkstoffen Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion oder Mirtazapin und Johanniskraut identifiziert werden. Johanniskraut konnte daher nicht als Komparator in die Bewertung eingeschlossen werden. Weiterhin ist Johanniskraut laut

Fachinformation nur für die leichte Depression zugelassen, sodass sich auch das Anwendungsgebiet nur zum Teil mit dem überdeckt, das der Nutzenbewertung und der darauf aufbauenden Kosten-Nutzen-Bewertung zugrunde liegt [57]. Lithiumsalze wurden in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen nicht eingeschlossen, da sich für die untersuchte Zielerkrankung keine primäre Indikationsstellung ergab. Sie wurden in der Kosten-Nutzen-Bewertung daher auch nicht als Komparator berücksichtigt.

#### 4.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenbewertungen sollten für die Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt werden. Die Definitionen der Endpunkte werden in den Abschlussberichten der Nutzenbewertungen A05-20A [2] und A05-20C [1] gegeben.

- Remission: Unterschreitung des Schwellenwerts auf einer der genannten Depressionsskalen, ab dem klinisch von einer Depression gesprochen wird (siehe Abschlussberichte A05-20A [2], Tabellen 18 (Duloxetin), 55 (Venlafaxin) und 99 (Direktvergleiche Duloxetin vs. Venlafaxin) sowie A05-20C [1], Tabellen 46, 88 und 137),
- Ansprechen: Reduktion des auf einer Depressionsskala (HAMD, MADRS) erzielten Gesamtpunktwerts um 50 %, mittlere Veränderung der Symptomatik zwischen Studienbeginn und -ende (siehe Abschlussberichte A05-20A [2], Tabellen 18 (Duloxetin), 55 (Venlafaxin) und 99 (Direktvergleiche Duloxetin vs. Venlafaxin) sowie A05-20C [1], Tabellen 46, 88 und 137),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen anhand des depressionsspezifischen krankheitsbezogenen Instruments QLDS, wobei niedrigere Werte einer höheren Lebensqualität entsprechen (siehe Abschlussberichte A05-20A [2], Tabelle 9, und A05-20C [1], Tabelle 14, zur Operationalisierung von Zielgrößen),
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse: schließt sowohl die Abbrüche aufgrund von unerwünschten als auch die aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein (siehe Abschlussberichte A05-20A [2], Tabelle 9, und A05-20C [1], Tabellen 14 und 15 zur Operationalisierung von Zielgrößen),
- Rückfall: erneute Schwellenwertüberschreitung auf einer der Depressionsskalen nach zuvor erreichtem Ansprechen bzw. Remission (siehe Abschlussberichte A05-20A [2], Tabellen 18 (Duloxetin) und 55 (Venlafaxin) sowie A05-20C [1], Tabellen 68, 118 und 137),
- Rezidiv: erneute Schwellenwertüberschreitung auf einer der Depressionsskalen nach zuvor erreichter Genesung (vgl. Abbildung 1).

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, entsprachen der Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung. Für die Auswahl der patienten-

relevanten Endpunkte für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurden folgende Kriterien herangezogen:

- ausreichende Datenlage aus der aktualisierten Nutzenbewertung,
- Minimierung von Endpunktüberlappungen und
- adäquate psychometrische Eigenschaften der Skalen, die zur Operationalisierung von Endpunkten eingesetzt wurden.

## **5 Nutzenbewertung**

Zur Ermittlung der Schätzer für die patientenrelevanten Endpunkte, die auf der Nutzenseite in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen, wurde auf die vorgeschalteten Nutzenbewertungen [1,2] zurückgegriffen. Der Studienpool und die paarweisen Meta-Analysen dieser Nutzenbewertungen wurden aktualisiert. Darüber hinaus wurden die Daten als Voraussetzung für die gemeinsame Betrachtung in einer Effizienzgrenze in adjustierten indirekten Vergleichen ausgewertet.

### **5.1 Methoden der Nutzenbewertung**

#### **5.1.1 Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche**

In Anlehnung an die Vorgehensweise der vorgeschalteten Nutzenbewertungen sollte eine systematische Recherche nach Studien zur Aktualisierung bzw. Erweiterung der Nutzenbewertung erfolgen.

Bei der Aktualisierungsrecherche wurden sowohl Primärstudien (ausschließlich RCTs) als auch systematische Übersichten gesucht, die jedoch vornehmlich zur Identifikation von Primärstudien ausgewertet wurden. Die Aktualisierungsrecherche umfasste eine systematische Recherche nach Primärstudien jeweils für die Vergleiche Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin mit Placebo bzw. mit anderen aktiven Komparatoren (einschließlich von Vergleichen der untersuchten Antidepressiva untereinander) sowie Johanniskraut. Mit Aktualisierung war eine Recherche nach Publikationen im Zeitraum ab der letzten Nachrecherche der Nutzenbewertungen (d. h. für A05-20A ab Januar 2008 bzw. für A05-20C Februar 2009) gemeint.

Spezifisch für den Wirkstoff Agomelatin wurden die Daten aus dem entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) herangezogen, da es sich um eine neue Substanz handelt und der EPAR den Studienstatus zum Zeitpunkt der Zulassung wiedergibt. Ein Vorteil beim allerdings auf einer geringen Studienzahl basierenden EPAR liegt darin, dass er einem geringeren Publikationsbias im Vergleich zu nach der Zulassung publizierten Studien unterliegen kann.

Darüber hinaus sollte optional eine Erweiterungsrecherche durchgeführt werden, um im Rahmen der Nutzenbewertung nicht recherchierte Studien zu identifizieren, mit deren Hilfe die Durchführung endpunktspezifischer adjustierter indirekter Vergleiche ermöglicht werden konnte. Diese Erweiterungsrecherche sollte dann durchgeführt werden, wenn das Netzwerk, das auf den vorgeschalteten Nutzenbewertungen und der Aktualisierungsrecherche basierte, nicht verbunden war. Bei der Erweiterungsrecherche sollte primär nach systematischen Übersichten gesucht werden. Lagen keine solchen vor, sollte nach Primärstudien zu einzelnen Substanzen bzw. zu Leitsubstanzen als Vertreter von Wirkstoffklassen recherchiert werden. Unter Leitsubstanzen wurden häufig verordnete oder in den meisten vergleichenden Studien eingeschlossene Substanzen verstanden.

Gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [58] sollte es sich bei den systematischen Übersichten um aktuelle Arbeiten handeln, deren Studiendesign und Berichtsqualität dem aktuellen Stand der biometrischen bzw. klinisch epidemiologischen Vorgaben entsprachen. Aus diesem Grunde sollten systematische Übersichten eingeschlossen werden, die nach dem Jahr 2000 publiziert worden waren. Der Studienpool, der aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung und der Aktualisierungsrecherche zur Verfügung stand, ermöglichte für alle Endpunkte verbundene Netzwerke. Eine Erweiterungsrecherche wurde deshalb nicht vorgenommen (siehe Abschnitt D.1).

### 5.1.2 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die ergänzende Nutzenbewertung

Die folgenden Tabellen zeigen die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien im Rahmen der Aktualisierungs- (Tabelle 11) bzw. Erweiterungsrecherche (Tabelle 12).

Tabelle 11: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierungsrecherche)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EAN1	erwachsene Patienten mit einer Depression
EAN2	Studien, in denen auch Patienten mit Dysthymie aufgenommen wurden, wenn mehr als 80 % der Teilnehmer die Hauptdiagnose einer Depression hatten, und Studien, in denen auch Patienten mit bipolarer Störung aufgenommen wurden, wenn mehr als 85 % der Teilnehmer die Hauptdiagnose einer Depression hatten
EAN3	Prüfsubstanzen: Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion oder Mirtazapin
EAN4	Komparatoren: Vergleichsbehandlung mit Placebo, anderen, chemisch definierten Antidepressiva (inkl. der je anderen Prüfsubstanzen und Johanniskraut)
EAN5	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt
EAN6	RCTs mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte bzw. systematische Übersichten auf Basis von RCTs
EAN7	Erhaltungsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe bei Respondern mit Randomisierung vor der Erhaltungs- bzw. Genesungsphase
EAN8	Studiendauer mindestens 6 Wochen bei Akutstudien
EAN9	Behandlungsdauer $\geq$ 6 Monate bei Rückfallpräventionsstudien
EAN10	Behandlungsdauer $\geq$ 12 Monate in der Genesungsphase bei Studien zur Rezidivprophylaxe
EAN11	Publikationsjahr ab 2008 / 2009
EAN12	systematische Übersichten: Publikationssprache Deutsch oder Englisch
EAN13	Vollpublikation verfügbar
EAN: Einschlusskriterium für die Aktualisierung der Nutzenbewertung, RCT: Randomized Controlled Trial	

Die Einschlusskriterien wurden ohne Änderungen aus dem Berichtsplan [54] übernommen.

Tabelle 12: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (optionale Erweiterungsrecherche)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EEN1	erwachsene Patienten mit einer Depression
EEN2	Studien, in denen auch Patienten mit Dysthymie aufgenommen wurden, wenn mehr als 80 % der Teilnehmer die Hauptdiagnose einer Depression hatten, und Studien, in denen auch Patienten mit bipolarer Störung aufgenommen wurden, wenn mehr als 85 % der Teilnehmer die Hauptdiagnose einer Depression hatten
EEN3	Prüfsubstanzen wie in Tabelle 11 bzw. Komparatoren, die zur Verbindung der endpunktspezifischen Netzwerke benötigt werden (Direktvergleiche), bzw. eine als Brückenkomparator identifizierte Einzelsubstanz
EEN4	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt
EEN5	systematische Übersichten von RCTs, gegebenenfalls Primärstudien (RCTs) mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte
EEN6	Erhaltungsstudien und Studien zur Rezidivprophylaxe bei Respondern mit Randomisierung vor der Erhaltungs- bzw. Genesungsphase
EEN7	Studiendauer mindestens 6 Wochen bei Akutstudien
EEN8	Behandlungsdauer $\geq$ 6 Monate bei Rückfallpräventionsstudien
EEN9	Behandlungsdauer $\geq$ 12 Monate in der Genesungsphase bei Studien zur Rezidivprophylaxe
EEN10	Publikationsjahr der systematischen Übersichten ab 2000
EEN11	systematische Übersichten: Publikationssprache Deutsch oder Englisch
EEN12	Vollpublikation verfügbar
EEN: Einschlusskriterium für die Erweiterung der Nutzenbewertung, RCT: Randomized Controlled Trial	

Die Einschlusskriterien wurden ohne Änderungen aus dem Berichtsplan [54] übernommen.

### **5.1.3 Informationsbeschaffung**

#### **5.1.3.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), BIOSIS.
- Suche nach systematischen Übersichten: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews

(Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Aktualisierungsrecherche wurde am 01.12.2010 durchgeführt. Eine Erweiterungsrecherche erfolgte nicht (siehe Abschnitt D.1 für die Ergebnisse der Informationsbeschaffung).

### **5.1.3.2 Suche nach weiteren Studien**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollten folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Studien herangezogen werden:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

### **5.1.3.3 Anfrage an Hersteller**

Anfragen nach ergänzenden Informationen bei den Herstellern von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin waren, sofern für die Bewertung erforderlich, vorgesehen.

### **5.1.3.4 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Aus den durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitaten wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 11) sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Zusammengefasst wurden somit alle Dokumente abschließend einer der folgenden Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet:

#### 1) Relevante Publikationen

Innerhalb der relevanten Publikationen wurden die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe Abschnitt 5.1.1).

#### 2) Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung

Sekundärpublikationen, die als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf zeitliche Relevanz und Qualität der systematischen Recherche geprüft:

- Qualität der systematischen Recherche (Suche in mindestens 2 unterschiedlichen Datenbanken)

- Zeitliche Relevanz (letztes Recherchedatum der Sekundärpublikation erfolgte nach dem der vorgeschalteten Nutzenbewertung)

### 3) Nicht relevante Publikationen

Nicht relevante Publikationen sind Dokumente, die nicht die Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind.

## **Selektion relevanter Studien aus Sekundärpublikationen**

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte wurden nach Primärstudien durchsucht, die weder durch die Aktualisierungsrecherche noch die vorgeschalteten Nutzenbewertungen identifiziert worden waren. Die potenziell relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand der Volltexte durch 2 Reviewer auf Erfüllung der Einschlusskriterien für die Bewertung (siehe Abschnitt 5.1.2) untersucht und gegebenenfalls in die Bewertung eingeschlossen.

### **5.1.4 Informationsbewertung von Primärstudien**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt wurden systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen extrahiert. Anschließend bewertete ein Reviewer das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### ***A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene***

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (allocation concealment)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich hierbei um eine verkürzte Verzerrungspotenzialbewertung handelt. Es handelt sich hierbei um eine Verkürzung um einen Aspekt auf Studienebene („Ergebnisgesteuerte Berichterstattung“), der jedoch auf Endpunktebene in der



Einschätzung des Verzerrungspotenzials beinhaltet war. Auf Endpunktebene wurde die Bewertung um „sonstige Aspekte“ verkürzt. Insgesamt betrifft das gewählte Vorgehen zur verkürzten Bewertung nur wenige Studien (9 Agomelatin- und eine Mirtazapinstudie), wobei der Beitrag ergebnisgesteuerter Berichterstattung zum Verzerrungspotenzial im Falle der betroffenen Studien aufgrund der Daten im Projekt (Agomelatinstudien aus EPAR, Mirtazapin auf Basis umfangreicher Daten aus vorgeschalteter Nutzenbewertung) als unbedeutend eingestuft wurde.

***B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene***

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde die Studienqualität mit „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial war eine mögliche relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist hier zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

In der früheren der beiden vorgeschalteten Nutzenbewertungen (A05-20A) wurde der damaligen Methodik entsprechend die Studienqualität anstelle des Verzerrungspotenzials mittels eines 4 Ausprägungen („keine Mängel“, „leichte Mängel“, „grobe Mängel“ und „unklar“) umfassenden Merkmals bewertet. In der späteren Nutzenbewertung A05-20C erfolgte gemäß der aktuellen Methodik eine Einstufung des Verzerrungspotenzials in „niedrig“ und „hoch“. Zur Vereinheitlichung wurden die Kategorien „keine Mängel“ und „leichte Mängel“ (bezogen auf die Studienqualität) der Kategorie „niedrig“ (bezogen auf das Verzerrungspotenzial) gleichgesetzt. Die Qualitätseinstufungen „grobe Mängel“ und „unklar“ wurden als „hohes“ Verzerrungspotenzial gewertet.

Verzerrungen durch eine Diskrepanz zwischen der Anzahl von Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, und den randomisierten Patienten wurden anhand des Kriteriums zur Einhaltung des ITT-Prinzips bewertet. Eine Studie wurde als potenziell hoch

verzerrt eingestuft, wenn mehr als 10 % der Patientendaten der Auswertungspopulation fehlten oder wenn die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 Prozentpunkte betrug. Für weitere Informationen zum biometrischen Vorgehen siehe Abschnitt 5.1.7.

### **5.1.5 Informationsbewertung von systematischen Übersichten**

Sofern systematische Übersichten nicht nur als Informationsquelle zur Identifizierung von relevanten Primärstudien (RCTs) dienen, sondern zur Erweiterung nicht verbundener Netzwerke eingesetzt werden sollten, sollten die Übersichten auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [59]. Das Verzerrungspotenzial der in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien sollte von deren Autoren zumindest anhand der oben aufgeführten Kriterien (siehe Abschnitt 5.1.2) bewertet worden sein. Da die Verwendung von systematischen Übersichten für die Erweiterung nicht verbundener Netzwerke in der vorliegenden Bewertung nicht notwendig wurde, wurde eine entsprechende Qualitätsbewertung von systematischen Übersichten nicht durchgeführt.

### **5.1.6 Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung**

Die Ergebnisse der vorgeschalteten Nutzenbewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin bzw. der ergänzenden Nutzenbewertung wurden tabellarisch aufbereitet und zusammenfassend dargestellt. Die Darstellung erfolgte endpunktspezifisch und nach Anwendungsphase (Akutbehandlung, Rückfallprävention, Rezidivprophylaxe). Diese Daten bildeten die Grundlage für die weitere biometrische Analyse (siehe Abschnitt 5.1.7) und Kosten-Nutzen-Bewertung (siehe Kapitel 6).

### **5.1.7 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Diese Synthese und Analyse beinhalteten sowohl eine biometrische Zusammenfassung von Daten, Meta-Analysen zu paarweisen Wirkstoffvergleichen als auch eine Auswertung der Netzwerke, wie im Folgenden erläutert.

Da die Effektschätzer aus der Nutzenbewertung in das Kosten-Nutzen-Modell eingingen und keine direkte Nutzaussage abgeleitet wurde, wurde keine erneute Einschätzung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf komplexen Skalen durchgeführt.

#### **5.1.7.1 Charakterisierung der Studien**

Analog zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen wurden die durch die Aktualisierungsrecherche identifizierten Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die geprüften Intervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (zum Beispiel Alter, Geschlecht), durch

Charakteristika der depressiven Erkrankung (zum Beispiel Krankheitsschwere, gemessen anhand von Depressionsskalen) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

### **5.1.7.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Charakterisierung der Studien aus der Aktualisierungsrecherche erfolgte analog zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen. Demnach wurden die Ergebnisse der Einzelstudien nach Zielgrößen und in den Studien vorliegenden Operationalisierungen geordnet tabellarisch gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dies erfolgte für die in Abschnitt 4.2.2 definierten Endpunkte.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, falls viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse gingen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, falls diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. falls der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [60]. Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [61].

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

Die Auswahl der Endpunkte ist unter Abschnitt 4.2.2 beschrieben; die ausgewerteten Skalen (Messinstrumente) und Operationalisierungen der Endpunkte sind konsistent zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen.

### **5.1.7.3 Meta-Analyse**

Die endpunktspezifische quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen und den Studien aus der Aktualisierungsrecherche zu den jeweiligen paarweisen Vergleichen erfolgte, sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, mithilfe von Meta-Analysen. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [62].

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß verwendet. Bei binären Variablen wurde in den Meta-Analysen das Odds Ratio als Effektmaß gewählt. Trat in einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zelloberhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert. Studien, für die in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet wurde, wurden nicht im Rahmen der Meta-Analyse berücksichtigt.

Für die statistische Auswertung wurden vorrangig die Ergebnisse der ITT-Analysen verwendet, so wie sie in den Dokumenten als primäre Imputationsstrategie (MMRM oder Last Observation Carried Forward [LOCF]) beschrieben waren.

Alle statistischen Analysen der paarweisen Vergleiche wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA, in der Version 9.2 durchgeführt.

### **Einschätzung möglicher Heterogenität**

Wie in Abschnitt 6.1.1.3 erläutert wurden endpunktspezifisch Wirkstoffe zu Wirkstoffklassen als Komparatoren zusammengefasst, sofern keine bedeutsame Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen von Studien zum Vergleich der Prüfsubstanz mit den verschiedenen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse vorlag. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse zur Zusammenfassung einzelner Wirkstoffe in Substanzklassen erfolgte anhand des  $I^2$ -Maßes und sollte hier in der Regel im Fall  $p > 0,2$  (Heterogenitätstest) als nicht bedeutsam eingeschätzt werden. Das Kriterium  $p > 0,2$  basierte auf der Annahme, dass in die Meta-Analysen von Nutzenbewertungen zumeist nur wenige Studien eingehen. Aufgrund der für diesen Bericht gegebenen Vielzahl von Studien wurde analog zum Vorgehen in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen stattdessen die Heterogenität im Fall von  $I^2 \leq 50\%$  (unabhängig vom p-Wert) als nicht bedeutsam eingeschätzt [63] und die Studienergebnisse quantitativ zusammengefasst.

Die im Rahmen der Aktualisierung der Nutzenbewertung zusätzlich identifizierten relevanten Studien wurden zusammen mit den in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen berücksichtigten Studien meta-analytisch synthetisiert. Zeigte sich in diesen Meta-Analysen keine bedeutsame Heterogenität, wurden entsprechende Wirkstoffklassen als Komparatoren in den endpunktspezifischen Bewertungen berücksichtigt.

Bedeutsame Heterogenität ( $I^2 > 50\%$ ) führte dazu, dass Wirkstoffklassen aufgespalten und einzelne Wirkstoffe separat in die Analyse eingingen. Bei bedeutsamer Heterogenität bei Meta-Analysen von Einzelwirkstoffen wurde untersucht, welche zuvor identifizierten Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 5.1.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 5.1.7.5). Konnte bei heterogenen Studienergebnissen aus paarweisen Vergleichen kein potenzieller Effektmodifikator festgestellt werden, sodass für diesen Vergleich der Effekt bzw. die Existenz und das Ausmaß eines Effektes unklar blieben, wurde aufgrund der gravierenden Unsicherheit bezüglich des wahren Effektes die direkte Evidenz dieses Vergleichs aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Dieses Vorgehen stellte sicher, dass in die MTC Meta-Analysen nur paarweise Vergleiche eingingen, bei denen keine bedeutsame Heterogenität vorlag.

### **Darstellung von Meta-Analysen in diesem Bericht**

Die Darstellung der Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen erfolgte in diesem Bericht nur für die Vergleiche, die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung neue Meta-Analysen

erforderten oder solche, in denen sich im Vergleich zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen Änderungen (zum Beispiel durch die Aktualisierungsrecherche) ergaben. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle (KI) aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend abgebildet.

Effektschätzer, die nicht bereits in einer der beiden vorgeschalteten Nutzenbewertungen berichtet wurden, wurden in den entsprechenden Tabellen durch eine Fußnote gekennzeichnet. Ebenfalls wurden Effektschätzer durch Tabellenfußnoten gekennzeichnet, die sich aus beispielsweise Fallzahlen in die jeweilige Zielgröße (zum Beispiel ORs) umrechnen ließen und somit zur Auswertung beitragen konnten.

### **Netzwerke und Konsistenzprüfung**

Wie in Abschnitt 4.2.1 erwähnt wurden für jeden Endpunkt Netzwerke aus allen studienbelegten Wirkstoffvergleichen gezeichnet. Die folgenden Anforderungen an das Netzwerk waren wünschenswert. Zum einen sollten alle Prüfsubstanzen jeweils mit einem gemeinsamen Komparator (in der Regel Placebo) direkt verbunden sein. Zum anderen sollten die Prüfsubstanzen miteinander über direkte Vergleiche verbunden sein. Dadurch wurde eine Konsistenzprüfung durch den Vergleich von direkter und indirekter Evidenz ermöglicht. Lag keine direkt vergleichende Studie zwischen 2 Prüfsubstanzen vor, konnte gegebenenfalls der Vergleich dieser beiden Substanzen ausschließlich indirekt über eine dritte Intervention, einen sogenannten Brückenkomparator, erfolgen. Brückenkomparatoren flossen nicht notwendigerweise direkt in die Kosten-Nutzen-Bewertung ein. Weiterhin sollte für jede der Prüfsubstanzen mit mindestens einer Substanz aus jeder Wirkstoffklasse ein Direktvergleich vorliegen.

Da nicht für alle möglichen Wirkstoffvergleiche aus den betrachteten Prüfsubstanzen und Komparatoren Studienergebnisse vorlagen, wurden für die Nutzenbetrachtung endpunktspezifische adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher (1997) [64] oder für komplexere Netzwerke in Form von MTC (Mixed-Treatment-Comparison)-Analysen auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Für das bayesianische Verfahren der MTC Meta-Analyse wurden nicht informative A-priori-Verteilungen gewählt. Die Varianz der Effekte wurde als homogen innerhalb des gesamten Netzwerks angenommen. Im Falle mehrarmiger Studien wurde die Abhängigkeit der einzelnen Arme entsprechend berücksichtigt.

Grundsätzlich wird bei adjustierten indirekten Vergleichen von den gleichen Annahmen wie bei paarweisen Meta-Analysen ausgegangen. Durch die Kombination von direkter und indirekter Evidenz kommt jedoch die Annahme der Konsistenz hinzu, d. h. dass der wahre Effekt einer Behandlung aus den direkten Vergleichen der gleiche ist wie der, der sich aus einem oder mehreren indirekten Vergleichen ergibt. Diese Konsistenzannahme lässt sich nur über einen Vergleich von direkter und indirekter Evidenz in einer geschlossenen Schleife überprüfen. Für die Quantifizierung relevanter Inkonsistenz wurde dem auf der Devianz des Modells basierenden Vorschlag von Dias et al. [65] gefolgt. Zeigte sich bedeutsame

Inkonsistenz im Rahmen einer MTC Meta-Analyse (Devianzresiduen + Leverage > 3), so wurde die Studie, deren Beitrag zur Inkonsistenz besonders groß war, von der gemeinsamen Analyse ausgeschlossen [66,67]. Im Falle mehrarmiger Studien, von denen gegebenenfalls nur ein Arm zu bedeutsamer Inkonsistenz beitrug, wurde nur dieser aus der Analyse ausgeschlossen, die übrigen Arme verblieben im Netzwerk. Dieses Vorgehen wurde so lange wiederholt, bis das Netzwerk konsistent war. Sollte es dabei jedoch zu einem Ausschluss von mehr als 20 % der Studien aus einem endpunktspezifischen Netzwerk kommen, so sollte gegebenenfalls die Vergleichbarkeit der Studien bzgl. dieses Endpunktes und damit die Validität der Ergebnisse infrage gestellt werden. Die Güte der Modellanpassung (model fit) wurde mithilfe des Devianzinformativkriteriums (DIC, deviance information criterion), das auf der Basis der saturierten Devianz ermittelt wurde, beurteilt [68].

Die MTC Meta-Analysen wurden mit der Software OpenBUGS [69] durchgeführt, welche innerhalb der Software R [70] in der Version 2.12.0 mit dem Paket BRugs [71] aufgerufen wurde. Der WinBUGS Code sowie die genaue Spezifikation der A-priori-Verteilungen sind, zusammen mit Informationen zur Länge der Markov-Ketten und Startwerte für die Ausführung der Modellrechnung, in Anhang H und Anhang I berichtet.

### **Darstellung von Daten adjustierter indirekter Vergleiche**

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte zunächst als Gesamtüberblick über:

- Direkte Vergleiche
- Hauptergebnisse adjustierter indirekter Vergleiche (Ergebnisse aus einem konsistenten Netzwerk)
- Ergebnisse adjustierter indirekter Vergleiche auf der Basis aller Studien (sofern MTC gerechnet und Studienausschluss infolge der Konsistenzprüfung)

Anschließend wurden die Hauptergebnisse mit den Ergebnissen der direkten Vergleiche und mit den Ergebnissen auf Basis aller Studien verglichen. Dabei wurden folgende Aspekte adressiert:

- 1) Effektrichtung (es wurde dargestellt, wenn sich zwischen 2 verglichenen Schätzern eine Änderung der Effektrichtung zeigte, und gegebenenfalls angegeben, ob diese Schätzer nahe am Nulleffekt lagen)
- 2) Effektgröße (erhebliche Änderungen der Effektgröße um mehr als Faktor 2 wurden hervorgehoben und es wurde gegebenenfalls angegeben, ob es Änderungen in der statistischen Signifikanz gab)
- 3) Signifikanz (falls sich eine Änderung der statistischen Signifikanz ergab, wurde angegeben, bei welchem Vergleich diese eintrat und gegebenenfalls ob Grenzen der betreffenden KI bzw. Credible Intervals (CrI) nahe dem Nulleffekt lagen).

Es wurden keine Aussagen aus den indirekten Vergleichen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen abgeleitet. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche gingen vielmehr unter Berücksichtigung der mit dieser Methodik verbundenen Unsicherheit in die Modelle zur Bildung der Effizienzgrenzen ein.

#### **5.1.7.4 Sensitivitätsanalyse**

Wurde in den paarweisen Vergleichen bedeutsame Heterogenität beobachtet, so wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ durchgeführt. Konnte die Heterogenität der Studien durch diesen methodischen Faktor erklärt werden, so wurden ausschließlich die Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial für diesen Vergleich in die weiteren Analysen eingeschlossen und die Studien, deren Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde, nicht weiter betrachtet.

Die Effektschätzer aus den adjustierten indirekten Vergleichen flossen in das Kosten-Nutzen-Modell ein. Die Effektschätzer aus dem konsistenten Netzwerk, d. h. nach Ausschluss von Studien, die der Konsistenzannahme widersprachen, stellen das Hauptergebnis der MTC Meta-Analyse dar. Zur Überprüfung der Auswirkung der Ergebnisunsicherheit der MTC Meta-Analysen wurden die Effektschätzer des Hauptergebnisses mit den Effektschätzern der MTC Meta-Analyse aus dem Studienpool des nicht konsistenten Netzwerks (alle Studien) sowie mit den direkten Effektschätzern endpunktspezifisch verglichen. Zusätzlich zu diesen Sensitivitätsanalysen wurden, ausgehend vom Hauptergebnis, 2 weitere Szenarien bezüglich der A-priori-Verteilungen angenommen: Die A-priori-Verteilungen wurden unter Beibehaltung der Verteilungsannahme zum einen als noch weniger informativ angenommen, zum anderen wurden andere nicht informative A-priori-Verteilungen zugrunde gelegt. Um die Robustheit bezüglich der A-priori-Verteilungen zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der jeweiligen Netzwerke (konsistent bzw. alle Studien) unter Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen miteinander verglichen.

Gegebenenfalls wurden weitere Sensitivitätsanalysen berechnet, die sich aus speziellen Unsicherheiten eines endpunktspezifischen Netzwerks ergaben. Diese sind in den jeweiligen Abschnitten unter 5.3 endpunktspezifisch – sofern relevant – dargestellt.

#### **5.1.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Bei bedeutsamer Heterogenität in den Meta-Analysen wurde neben dem Einfluss des Verzerrungspotenzials auch der Einfluss durch zuvor in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen identifizierte substanz- und endpunktspezifische Effektmodifikatoren geprüft. Folgende Faktoren, entnommen aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen, wurden bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einbezogen, da sich für diese relevante Interaktionen zeigten:

- Geschlecht
- Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer; zum Beispiel nach ICD-10 oder DSM-IV)
- Alter

War die jeweilige Heterogenität durch diese Effektmodifikatoren erklärbar, so wurden einzelne Studien oder auch Subgruppen in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Diese Situationen werden endpunktspezifisch in den Ergebnissen (siehe Abschnitt 5.3) dargestellt.

Bei der Durchführung von Subgruppenanalysen wurde im Rahmen einer Meta-Regression unter Modellierung zufälliger Effekte ein Test auf Interaktion zwischen Kovariable und Effektstärke durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Effekte in den Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sind. Als Signifikanzniveau wurde dabei  $\alpha = 0,2$  festgelegt.

## 5.2 Änderung der Methodik im Projektverlauf

### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan. Es war jedoch teilweise eine Konkretisierung und Ergänzung des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik erforderlich. Insbesondere sei dabei hingewiesen auf:

- Wo inhaltlich angebracht, Verwendung des Begriffs der „adjustierten indirekten Vergleiche“ anstelle von „Mixed Treatment Comparisons“ (MTC), da Ersterer einen Überbegriff zu „MTC Meta-Analysen“ und „adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher“, die auch Anwendung fanden, darstellt.
- Konkretisierungen der biometrischen Methodik, die sich teils aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen ergab (Ergänzung Abschnitt 5.1.7), insbesondere Konkretisierung der
  - Einschätzung erheblicher Heterogenität der Ergebnisse aus paarweisen Meta-Analysen anhand des  $I^2$ -Maßes im Fall  $I^2 > 50\%$  anstatt bei einem Ergebnis der Teststatistik von  $p > 0,2$  (im Heterogenitätstest)
  - Überprüfung von Effektmodifikation auf Basis der direkten Vergleiche versus den Umgang mit Inkonsistenz in den indirekten Vergleichen (relevant nur bei MTC Meta-Analysen)
  - Bewertung auffälliger Situationen in den Sensitivitätsanalysen bei MTC Meta-Analysen (Signifikanzänderung, bedeutsame Änderung der Effektgröße (erheblich bei Faktor  $> 2$ ), Änderung der Effektrichtung)

### Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.



### **5.3 Ergebnisse der Nutzenbewertung**

In diesem Abschnitt wird zunächst ein Überblick über die vorgeschalteten Nutzenbewertungen einschließlich der Aktualisierung gegeben. Anschließend werden die Ergebnisse der MTC Meta-Analysen präsentiert. Die Netzwerke, auf denen die adjustierten indirekten Vergleiche fußen, werden erläutert und die Ergebnisse und Einschätzung der Unsicherheit der Nutzendaten beschrieben. Wie bereits erwähnt wurden die Ergebnisse der MTC Meta-Analysen je Endpunkt aus dem konsistenten Netzwerk (Hauptergebnis) mit den Effektschätzern der direkten Vergleiche sowie der MTC-Ergebnisse aus dem Netzwerk mit allen Studien verglichen. Änderungen der Signifikanz, der Effektrichtung und / oder der Effektgröße (erhebliche Änderung Faktor > 2) wurden gegebenenfalls hervorgehoben.

#### **5.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung, die in die adjustierten indirekten Vergleiche eingehen**

Die Beschreibung des Nutzens der eingeschlossenen Antidepressiva in der Kosten-Nutzen-Bewertung basiert auf den vom IQWiG bereits durchgeführten Nutzenbewertungen [1,2], die für das vorliegende Projekt aktualisiert wurden (siehe Abschnitt 5.1.1). Die Ergebnisse der Aktualisierungsrecherche werden in Anhang D, Abschnitt D.1 präsentiert.

Die Aktualisierungsrecherche erweiterte den Studienpool aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen wie in Tabelle 13 beschrieben. Aus diesem Studienpool wurden im Anschluss an die Aktualisierung 20 Studien ausgeschlossen, da sie nicht der Fragestellung bzw. den Anforderungen der Kosten-Nutzen-Bewertung entsprachen. (Für genaue Angaben zum Studienpool siehe Anhang D, Abschnitt D.2.1 bis D.2.3).

Tabelle 13: Übersicht über den Studienpool der Nutzenbewertung

<b>1) Studienpool nach Aktualisierung der vorgeschalteten Nutzenbewertung</b>	<b>Studienanzahl</b>
<i><b>vorgeschaltete Nutzenbewertungen</b></i>	
Venlafaxin	60
Duloxetin	16
Venlafaxin-Duloxetin Direktvergleich	2
Bupropion	5
Venlafaxin-Bupropion Direktvergleich	2
Mirtazapin	26
Venlafaxin-Mirtazapin Direktvergleich	1
Reboxetin	17
<i><b>Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung</b></i>	
Agomelatin (Studien berichtet in EPAR)	9
Mirtazapin <sup>a</sup>	1
<b>Summe</b>	<b>138</b>
<b>2) Studienpool nach Ausschluss von Studien, die nicht der Fragestellung bzw. den Anforderungen der KNB entsprachen</b>	
Venlafaxin	57
Duloxetin	16
Venlafaxin-Duloxetin Direktvergleich	2
Bupropion	2
Venlafaxin-Bupropion Direktvergleich	2
Mirtazapin	24
Venlafaxin-Mirtazapin Direktvergleich	1
Placebo-Aktivvergleich aus 3-armigen Reboxetinstudien	5
Agomelatin	9
<b>Summe</b>	<b>118</b>
a: Publikation aus Aktualisierungsrecherche zu Mirtazapin bezieht sich auf bereits eingeschlossene Studie in die vorgeschalteten Nutzenbewertungen. Daher ist diese Doppelnennung vom gesamten Studienpool abzuziehen. EPAR: European Public Assessment Report, KNB: Kosten-Nutzen-Bewertung	

Insgesamt bildeten 118 Studien den endpunktübergreifenden Studienpool. Aus diesem wurden die Effektschätzer für die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet wurden, ermittelt. Wegen der Aktualisierung der vorgeschalteten Nutzenbewertungen und des Ausschlusses von Studien, die für die Kosten-Nutzen-Bewertung nicht relevant waren, wurden für einige Endpunkte bzw. Vergleiche ergänzend zu den vorangegangenen Nutzenbewertungen neue Meta-Analysen notwendig. Darüber hinaus wurden paarweise Meta-Analysen für die Vergleiche der Komparatoren mit Placebo (zum Beispiel SSRI vs. Placebo aus 3-armigen Studien) bzw. für Vergleiche aktiver Komparatoren untereinander (zum Beispiel Trazodon vs. TZA aus 3-armigen Studien) berechnet. Diese Meta-Analysen waren in der vorgeschalteten Nutzenbewertung nicht

relevant und standen deshalb noch nicht zur Verfügung. Die Rationale und die Ergebnisse dieser neuen paarweisen Meta-Analysen befinden sich in Anhang D.4.

### **Charakteristika der Studien**

Bei allen 118 Studien handelte es sich um RCT, 111 Studien untersuchten den Nutzen der Antidepressiva in der Akutbehandlung, 5 Studien die Rückfallprävention und 2 Studien die Rezidivprophylaxe. In dem Studienpool für die Akutbehandlung waren die Patienten im Mittel 44,7 Jahre alt (SD 14,7 Jahre), 65 % waren Frauen. Der Schweregrad der Depression lag zu Studienbeginn im Mittel bei einem HAMD17 von 23,4 (SD 5,3) bzw. einem MADRS von 29,2 (SD 6,4). Zu den Studienpools für die Rückfallprävention und die Rezidivprophylaxe lagen zu diesen Charakteristika nur aus wenigen der Studien Informationen vor bzw. waren diese Informationen mit Unsicherheit behaftet, weswegen eine repräsentative Zusammenfassung nicht sinnvoll erscheint.

Die Studien- und Publikationsqualität auf Studienebene war für die Mehrzahl der Duloxetin-Studien gut, für die Mehrzahl der Venlafaxin-Studien eher mäßig. Auf Studienebene war das Verzerrungspotenzial der Reboxetin-Studien, aus denen einzelne Vergleiche von aktiven Komparatoren mit Placebo eingeschlossen wurden, in den meisten Fällen niedrig. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für die Mirtazapin-Studien in den meisten und für die Bupropion-Studien in allen Fällen niedrig. Die Agomelatin-Studien wiesen in 5 von 9 Fällen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial von Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene teilweise als hoch eingeschätzt.

Aus der Nutzenbewertung standen für die Kosten-Nutzen-Bewertung Ergebnisse zu den Endpunkten Remission, Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Akutstudien sowie Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Rückfallpräventionsstudien zur Verfügung. Zu Rezidiven lagen lediglich Daten für den Vergleich Venlafaxin versus Placebo vor. Da eine Effizienzgrenze auf dieser Basis nicht möglich ist, wurde auf die weitere Betrachtung der Daten zu Rezidiven verzichtet. Informationen zur Definition der einzelnen Endpunkte befinden sich in Anhang D.4.

Für die einzelnen Endpunkte stand eine unterschiedliche Anzahl von Studien und Vergleichen im Studienpool zur Verfügung, die zunächst mittels paarweiser Meta-Analysen betrachtet wurden. Trat in diesen Meta-Analysen bedeutsame Heterogenität auf, wurde diese untersucht. In der Konsequenz wurden endpunktspezifisch gegebenenfalls Wirkstoffklassen aufgespalten und die Einzelwirkstoffe analysiert. In anderen Fällen wurden einzelne Studien oder Studienarme, die diese Heterogenität erklären konnten, aus der Meta-Analyse für den jeweiligen Endpunkt ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.7.3 sowie Anhang D.4). Dieses Vorgehen stellte sicher, dass anschließend in die adjustierten indirekten Vergleiche nur paarweise Vergleiche eingingen, bei denen keine bedeutsame Heterogenität vorlag.

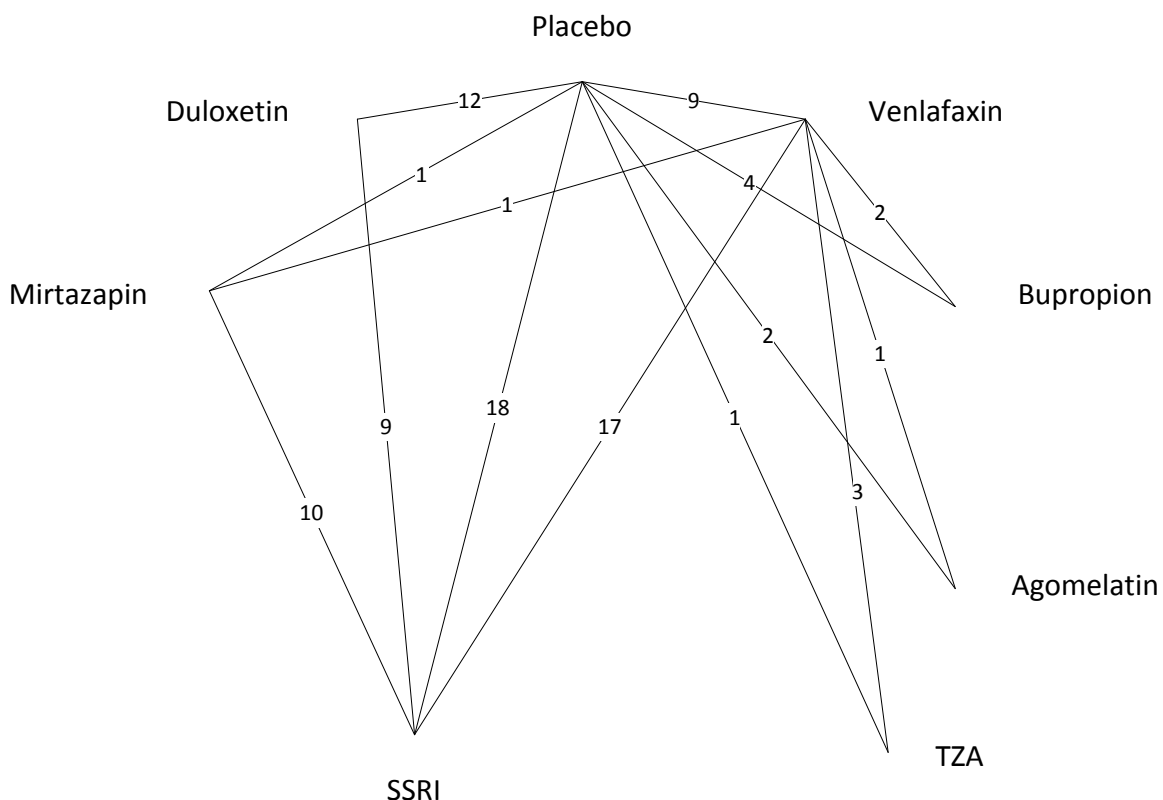
Die Ergebnisse der direkten Vergleiche der Prüfsubstanzen vs. Placebo bzw. aktive Komparatoren innerhalb des Studienpools für die Ermittlung der Effektschätzer für die Kosten-Nutzen-Bewertung werden in den folgenden Kapiteln für jeden Endpunkt zusammen mit den Schätzern aus den indirekten Vergleichen tabellarisch dargestellt (siehe auch Tabelle 14, Tabelle 17, Tabelle 20, Tabelle 23, Tabelle 24 und Tabelle 25).

## 5.3.2 Ergebnisse zur Remission

### 5.3.2.1 Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich

Für den Endpunkt Remission bildeten 7 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 28 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 14 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 58 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 42 2-armige und 16 3-armige Studien, sodass 90 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten.

Zur Veranschaulichung des Netzwerks siehe Abbildung 2.



Zahlen geben die Anzahl der direkt vergleichenden Studien für den Wirkstoffvergleich an.

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Abbildung 2: Netzwerk zum Endpunkt Remission

Für die Remission wurde eine MTC Meta-Analyse mit allen Studien gerechnet, anhand derer die Konsistenzprüfung durchgeführt wurde. Durch die Konsistenzprüfung (siehe

Abschnitt 5.1.7.3) wurden 2 Studien und ein Studienarm aus dem MTC-Studienpool ausgeschlossen. Gemäß Abschnitt 5.1.7.3 handelte es sich hierbei um Studien(arme), deren Beitrag zur Inkonsistenz besonders groß war. Da die Überprüfung potenzieller Effektmodifikatoren jedoch schon im Rahmen der Bewertung der direkten Vergleiche (Meta-Analysen) erfolgt war, wurde diese hier nicht erneut durchgeführt. Das beschriebene Kriterium zog die folgenden 4 Studien(arm)ausschlüsse nach sich:

- Vergleich Duloxetin – Placebo, Studie Detke 2002b
- Vergleich Venlafaxin – SSRI, Studie 0600-428-IT-SDC-3993
- Vergleich Venlafaxin – Placebo und Vergleich SSRI – Placebo, Placeboarm der Studie Silverstone 1999 (die Daten aus Silverstone 1999 zum Venlafaxin – SSRI Vergleich blieben im Netzwerk enthalten)

Insgesamt waren die zur Konsistenzgewinnung ausgeschlossenen Studien(arme) gut über die paarweisen Wirkstoffvergleiche verteilt und die Anzahl der ausgeschlossenen Studienvergleiche im Verhältnis zum Gesamtpool der Studienvergleiche gering (4,4 %). Es wurde daher keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzprüfung erwartet. Ob dies Auswirkungen auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis hat, wird endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.7.3.3 zu den Methoden). Zum Endpunkt Remission wurden ebenfalls Sensitivitätsanalysen mit alternativen A-priori-Verteilungen in der MTC Meta-Analyse gerechnet, siehe Abschnitt 5.3.2.3.

### **5.3.2.2 Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs**

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (hier eine MTC Meta-Analyse) per Wirkstoffvergleich und unter Angabe der verfügbaren Studiengrundlage zum Endpunkt Remission. Sowohl für das konsistente Netzwerk (Hauptergebnis) als auch für das Netzwerk, das alle Studien enthält, werden Daten präsentiert. Ebenfalls abgebildet ist das Ergebnis aus dem direkten Vergleich, sofern vorhanden. Diese Werte wurden genutzt, um das MTC-Hauptergebnis auf Auffälligkeiten im Vergleich mit den direkten Schätzern sowie mit den Effekten vor Konsistenzgewinnung (alle Studien) zu untersuchen.

Tabelle 14: Remission, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			135,76	116,85
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,91 [1,56; 2,34]	1,85 [1,60; 2,13]	1,72 [1,48; 2,01]
	Venlafaxin vs. Placebo	9	1,97 [1,64; 2,35]	1,79 [1,56; 2,08]	1,74 [1,53; 2,00]
	Mirtazapin vs. Placebo	1	1,32 [0,69; 2,52]	1,72 [1,38; 2,10]	1,66 [1,32; 2,04]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,46 [1,18; 1,82]	1,38 [1,10; 1,74]	1,39 [1,10; 1,76]
	SSRI vs. Placebo	18	1,43 [1,24; 1,64]	1,60 [1,41; 1,78]	1,51 [1,32; 1,71]
	TZA vs. Placebo	1	1,81 [1,06; 3,09]	1,88 [1,22; 2,72]	1,82 [1,17; 2,68]
	Agomelatin vs. Placebo	2	1,63 [0,97; 2,74]	2,02 [1,34; 2,95]	1,96 [1,31; 2,78]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,97 [0,82; 1,17]	1,01 [0,84; 1,20]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,93 [0,74; 1,16]	0,96 [0,75; 1,22]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,75 [0,59; 0,96]	0,81 [0,62; 1,05]
	SSRI vs. Duloxetin	9	0,90 [0,75; 1,10]	0,87 [0,74; 1,00] <sup>b</sup>	0,88 [0,75; 1,03]
	TZA vs. Duloxetin			1,02 [0,64; 1,52]	1,06 [0,67; 1,59]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,10 [0,72; 1,58]	1,14 [0,74; 1,67]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,98 [0,56; 1,69]	0,96 [0,77; 1,17]	0,96 [0,77; 1,17]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,72 [0,54; 0,96]	0,77 [0,61; 0,98]	0,80 [0,64; 1,01]
	SSRI vs. Venlafaxin	17	0,89 [0,78; 1,02]	0,90 [0,78; 1,01]	0,87 [0,77; 0,98]
	TZA vs. Venlafaxin	3	1,01 [0,58; 1,72]	1,05 [0,66; 1,52]	1,05 [0,69; 1,54]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1	1,33 [0,80; 2,22]	1,13 [0,74; 1,59]	1,13 [0,76; 1,60]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,81 [0,60; 1,10]	0,85 [0,63; 1,15]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,76; 1,10]	0,94 [0,77; 1,13]	0,92 [0,77; 1,09]
	TZA vs. Mirtazapin			1,10 [0,68; 1,69]	1,11 [0,70; 1,70]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,19 [0,75; 1,75]	1,20 [0,76; 1,78]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,92; 1,44]	1,10 [0,83; 1,39]
	TZA vs. Bupropion			1,38 [0,83; 2,07]	1,32 [0,80; 2,04]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,48 [0,90; 2,30]	1,43 [0,92; 2,17]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,17 [0,76; 1,73]	1,21 [0,79; 1,80]
	Agomelatin vs. SSRI			1,26 [0,84; 1,79]	1,30 [0,87; 1,85]
TZA	Agomelatin vs. TZA			1,12 [0,62; 1,92]	1,13 [0,63; 1,95]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist in Anhang H berichtet.

b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses basierend auf allen Studien ist 1,0030, und es ergibt sich somit keine Änderung der Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ).

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### **Hauptergebnis vs. direkten Schätzer**

Im Vergleich von Hauptergebnis und direktem Effektschätzer ergaben sich 4 Situationen, bei denen sich die Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) unterschied:

- In 3 Fällen war im Vergleich zum nicht statistisch signifikanten direkten Effekt das Hauptergebnis aus der MTC Meta-Analyse statistisch signifikant (Mirtazapin vs. Placebo, Agomelatin vs. Placebo, SSRI vs. Venlafaxin).
- Bei einem direkten Vergleich zweier Prüfsubstanzen war das dort statistisch signifikante Ergebnis im konsistenten Netzwerk nicht statistisch signifikant (Bupropion vs. Venlafaxin).
  - In 3 dieser 4 Signifikanzänderungen lag die Grenze zumindest eines der betroffenen Intervalle nahe dem Nulleffekt. In diesem Fall ist eine zufallsbedingte Änderung der statistischen Signifikanz wahrscheinlicher als bei extremeren Intervallen. Die vierte Signifikanzänderung beruhte auf deutlichen Unterschieden in den Grenzen der jeweiligen CrI, wobei der Vergleich auf lediglich einer Studie basierte (Mirtazapin vs. Placebo)
  - Alle direkten Effektschätzer waren dabei in den CrI des MTC-Hauptergebnisses enthalten und andersherum. Direkte Schätzer und MTC Ergebnisse aus dem nicht konsistenten Netzwerk, die in den CrI des Hauptergebnisses enthalten waren, wurden nicht als widersprüchlich zum Hauptergebnis bewertet.

Des Weiteren ergaben sich keine relevanten Auffälligkeiten, insbesondere keine Änderungen der Effektrichtung oder Effektgröße (erhebliche Effektgrößenänderung um Faktor  $> 2$ ).

### **Hauptergebnis vs. indirekten Schätzer (alle Studien)**

Im Vergleich vom Hauptergebnis zum indirekten Effektschätzer (basierend auf allen Studien) gab es 4 Situationen, in denen sich die statistische Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) oder die Effektrichtung unterschied:

- In einem Vergleich änderte sich die Effektrichtung, wobei die CrI beider Effektschätzer den Nulleffekt beinhalteten (Venlafaxin vs. Duloxetin).
- In 2 Vergleichen waren die Hauptergebnisse unter Berücksichtigung aller Studien statistisch signifikant, zeigten jedoch geringere Präzision im konsistenten Netzwerk, sodass der Effekt dort nicht mehr signifikant war (Bupropion vs. Duloxetin, Bupropion vs. Venlafaxin).
- Ein Vergleich war unter Berücksichtigung aller Studien nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch im Hauptergebnis ein statistisch signifikantes Ergebnis (Venlafaxin vs. SSRI).

In allen Situationen lag zumindest eine Grenze der betroffenen Intervalle (bei der Signifikanzänderung) bzw. der Effektschätzer (bei der Effektrichtung) nahe dem Nulleffekt und war im jeweils anderen CrI enthalten. Liegt ein Schätzer nahe dem Nulleffekt, ist eine

zufallsbedingte Änderung der Effektrichtung wahrscheinlicher als bei stärkeren Effekten. Es gab keine erheblichen Änderungen der Effektgröße.

Insgesamt verringerte sich das Devianzinformativkriterium (DIC) nach Konsistenzprüfung um mehr, als durch die bloße Nichtberücksichtigung der 4 Vergleiche erklärbar wäre, was auf eine erhöhte Güte der Modellanpassung zwischen den Vergleichen hinwies.

Die beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt Remission wurden insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert. Diese Schlussfolgerung war jedoch mit der standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Die Notwendigkeit dieser Sensitivitätsanalysen ergibt sich

- 1) aus dem in Abschnitt 5.1.7.3 beschriebenen Vorgehen zur Erlangung von Konsistenz im Netzwerk,
- 2) aus den oben beschriebenen Ergebnissen der MTC Meta-Analyse zur Remission, welche insbesondere Abweichungen von den als ergebnissicher einzustufenden direkten Vergleichen beinhalten,
- 3) aus der Verwendung der Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung, da der Einfluss von zunächst gering erscheinenden Differenzen in den gegebenenfalls ergebnisunsicheren Effektschätzern erst in der Darstellung einer konkreten Effizienzgrenze erkennbar wird.

Daher werden für den Endpunkt Remission die im Folgenden beschriebenen Sensitivitätsanalysen als Szenarioanalysen in der Kosten-Nutzen-Bewertung umgesetzt.

### **5.3.2.3 Sensitivitätsanalysen**

Die Robustheit der Wahl der A-priori-Verteilungen im MTC-Modell wurde durch Sensitivitätsanalysen auf der Nutzenebene geprüft. Das Vorgehen hierzu ist in Abschnitt 5.1.7.4 beschrieben. Für die Berücksichtigung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ergaben sich für den Endpunkt Remission folgende Sensitivitätsanalysen über die MTC-Hauptergebnisse (Tabelle 14) hinaus:

- MTC-Ergebnis basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (Tabelle 14),
- Direkte Vergleiche (Tabelle 14),
- MTC-Ergebnisse basierend auf 2 alternativen A-priori-Verteilungsannahmen (Tabelle 15 und Tabelle 16).



Tabelle 15: Remission, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Konsistent		
		MTC <sup>a</sup> (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 1 OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 2 OR [95 %-CrI]
	DIC	116,85	116,85	117,82
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1,72 [1,48; 2,01]	1,71 [1,46; 1,97]	1,73 [1,49; 2,00]
	Venlafaxin vs. Placebo	1,74 [1,53; 2,00]	1,75 [1,55; 1,99]	1,74 [1,51; 2,00]
	Mirtazapin vs. Placebo	1,66 [1,32; 2,04]	1,66 [1,33; 2,02]	1,64 [1,33; 2,02]
	Bupropion vs. Placebo	1,39 [1,10; 1,76]	1,40 [1,14; 1,70]	1,39 [1,12; 1,75]
	SSRI vs. Placebo	1,51 [1,32; 1,71]	1,50 [1,33; 1,69]	1,50 [1,31; 1,69]
	TZA vs. Placebo	1,82 [1,17; 2,68]	1,78 [1,19; 2,55]	1,81 [1,17; 2,76]
	Agomelatin vs. Placebo	1,96 [1,31; 2,78]	2,03 [1,38; 2,92]	2,00 [1,29; 2,91]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	1,01 [0,84; 1,20]	1,03 [0,87; 1,22]	1,01 [0,86; 1,22]
	Mirtazapin vs. Duloxetin	0,96 [0,75; 1,22]	0,97 [0,77; 1,22]	0,96 [0,74; 1,19]
	Bupropion vs. Duloxetin	0,81 [0,62; 1,05]	0,82 [0,64; 1,03]	0,81 [0,63; 1,06]
	SSRI vs. Duloxetin	0,88 [0,75; 1,03]	0,88 [0,77; 1,02]	0,87 [0,75; 1,01]
	TZA vs. Duloxetin	1,06 [0,67; 1,59]	1,05 [0,68; 1,55]	1,05 [0,66; 1,66]
	Agomelatin vs. Duloxetin	1,14 [0,74; 1,67]	1,19 [0,78; 1,74]	1,16 [0,75; 1,75]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	0,96 [0,77; 1,17]	0,95 [0,77; 1,15]	0,95 [0,78; 1,15]
	Bupropion vs. Venlafaxin	0,80 [0,64; 1,01]	0,80 [0,63; 0,99]	0,81 [0,63; 1,02]
	SSRI vs. Venlafaxin	0,87 [0,77; 0,98]	0,86 [0,77; 0,96]	0,87 [0,77; 0,97]
	TZA vs. Venlafaxin	1,05 [0,69; 1,54]	1,02 [0,68; 1,46]	1,04 [0,68; 1,61]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1,13 [0,76; 1,60]	1,16 [0,78; 1,66]	1,15 [0,77; 1,69]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	0,85 [0,63; 1,15]	0,85 [0,64; 1,14]	0,86 [0,64; 1,17]
	SSRI vs. Mirtazapin	0,92 [0,77; 1,09]	0,91 [0,77; 1,08]	0,92 [0,77; 1,09]
	TZA vs. Mirtazapin	1,11 [0,70; 1,70]	1,09 [0,69; 1,67]	1,11 [0,69; 1,72]
	Agomelatin vs. Mirtazapin	1,20 [0,76; 1,78]	1,24 [0,79; 1,84]	1,22 [0,80; 1,84]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion	1,10 [0,83; 1,39]	1,08 [0,86; 1,36]	1,09 [0,84; 1,38]
	TZA vs. Bupropion	1,32 [0,80; 2,04]	1,28 [0,84; 1,92]	1,31 [0,82; 2,05]
	Agomelatin vs. Bupropion	1,43 [0,92; 2,17]	1,46 [0,95; 2,15]	1,45 [0,87; 2,22]
SSRI	TZA vs. SSRI	1,21 [0,79; 1,80]	1,19 [0,78; 1,76]	1,20 [0,77; 1,86]
	Agomelatin vs. SSRI	1,30 [0,87; 1,85]	1,35 [0,90; 1,94]	1,33 [0,88; 1,95]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1,13 [0,63; 1,95]	1,18 [0,69; 1,91]	1,15 [0,62; 1,97]

a: Anhang H enthält Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalyse.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 16: Remission, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien)

	Wirkstoffvergleiche	Alle Studien		
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 1 OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 2 OR [95 %-CrI]
	DIC	135,76	134,07	135,55
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1,85 [1,60; 2,13]	1,84 [1,57; 2,13]	1,84 [1,60; 2,14]
	Venlafaxin vs. Placebo	1,79 [1,56; 2,08]	1,80 [1,55; 2,05]	1,79 [1,55; 2,07]
	Mirtazapin vs. Placebo	1,72 [1,38; 2,10]	1,71 [1,38; 2,13]	1,74 [1,36; 2,14]
	Bupropion vs. Placebo	1,38 [1,10; 1,74]	1,42 [1,12; 1,78]	1,43 [1,12; 1,86]
	SSRI vs. Placebo	1,60 [1,41; 1,78]	1,57 [1,38; 1,77]	1,59 [1,40; 1,79]
	TZA vs. Placebo	1,88 [1,22; 2,72]	1,87 [1,20; 2,90]	1,79 [1,12; 2,68]
	Agomelatin vs. Placebo	2,02 [1,34; 2,95]	2,04 [1,38; 2,99]	2,02 [1,36; 2,97]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	0,97 [0,82; 1,17]	0,98 [0,81; 1,18]	0,98 [0,82; 1,15]
	Mirtazapin vs. Duloxetin	0,93 [0,74; 1,16]	0,94 [0,73; 1,19]	0,94 [0,70; 1,20]
	Bupropion vs. Duloxetin	0,75 [0,59; 0,96]	0,77 [0,59; 1,00] <sup>c</sup>	0,78 [0,59; 1,00] <sup>e</sup>
	SSRI vs. Duloxetin	0,87 [0,74; 1,00] <sup>b</sup>	0,86 [0,73; 1,00] <sup>d</sup>	0,86 [0,74; 1,00] <sup>f</sup>
	TZA vs. Duloxetin	1,02 [0,64; 1,52]	1,03 [0,64; 1,62]	0,97 [0,61; 1,47]
	Agomelatin vs. Duloxetin	1,10 [0,72; 1,58]	1,12 [0,74; 1,64]	1,10 [0,72; 1,63]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	0,96 [0,77; 1,17]	0,96 [0,77; 1,18]	0,97 [0,77; 1,20]
	Bupropion vs. Venlafaxin	0,77 [0,61; 0,98]	0,79 [0,62; 1,01]	0,80 [0,61; 1,10]
	SSRI vs. Venlafaxin	0,90 [0,78; 1,01]	0,88 [0,77; 0,99]	0,89 [0,79; 0,99]
	TZA vs. Venlafaxin	1,05 [0,66; 1,52]	1,04 [0,67; 1,60]	1,00 [0,63; 1,49]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1,13 [0,74; 1,59]	1,14 [0,77; 1,70]	1,13 [0,76; 1,68]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	0,81 [0,60; 1,10]	0,84 [0,63; 1,12]	0,84 [0,61; 1,34]
	SSRI vs. Mirtazapin	0,94 [0,77; 1,13]	0,93 [0,76; 1,10]	0,92 [0,76; 1,13]
	TZA vs. Mirtazapin	1,10 [0,68; 1,69]	1,11 [0,68; 1,74]	1,04 [0,68; 1,61]
	Agomelatin vs. Mirtazapin	1,19 [0,75; 1,75]	1,21 [0,77; 1,83]	1,18 [0,73; 1,86]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion	1,17 [0,92; 1,44]	1,12 [0,86; 1,40]	1,13 [0,83; 1,46]
	TZA vs. Bupropion	1,38 [0,83; 2,07]	1,34 [0,80; 2,16]	1,27 [0,75; 2,00]
	Agomelatin vs. Bupropion	1,48 [0,90; 2,30]	1,46 [0,94; 2,26]	1,43 [0,94; 2,12]
SSRI	TZA vs. SSRI	1,17 [0,76; 1,73]	1,20 [0,76; 1,85]	1,13 [0,71; 1,70]
	Agomelatin vs. SSRI	1,26 [0,84; 1,79]	1,30 [0,87; 1,94]	1,27 [0,85; 1,91]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1,12 [0,62; 1,92]	1,14 [0,60; 1,94]	1,18 [0,66; 2,23]

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Remission, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien) (Fortsetzung)

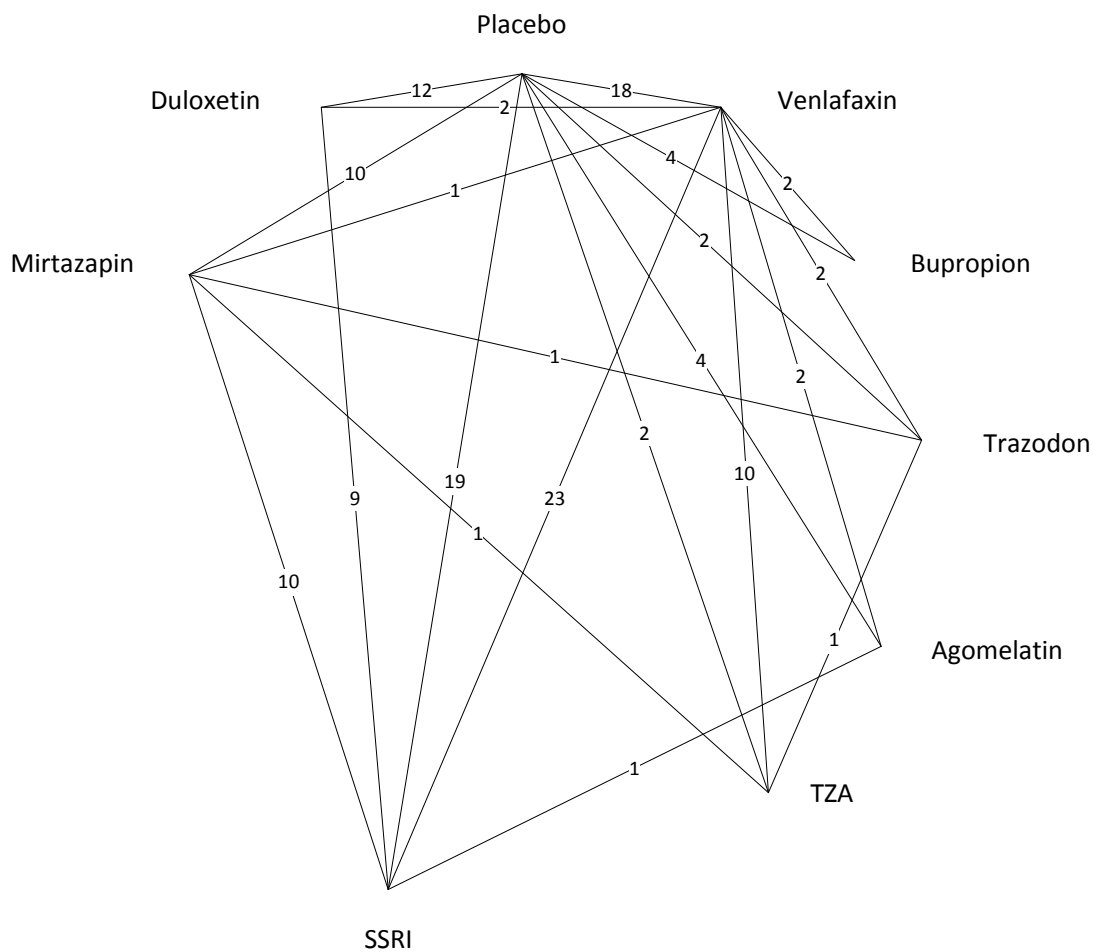
<p>a: Anhang H enthält Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalyse.</p> <p>b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des MTC-Ergebnisses basierend auf allen Studien ist 1,0030, und es ergibt sich somit keine Änderung der statistischen Signifikanz.</p> <p>c: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse mit a priori Set 1 ist 1,0010, und es ergibt sich somit keine Änderung der statistischen Signifikanz.</p> <p>d: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse mit a priori Set 1 ist 0,9966, und es ergibt sich somit keine Änderung der statistischen Signifikanz.</p> <p>e: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse mit a priori Set 2 ist 0,9984, und es ergibt sich somit keine Änderung der statistischen Signifikanz.</p> <p>f: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses der Sensitivitätsanalyse mit a priori Set 2 ist 0,9996, und es ergibt sich somit keine Änderung der statistischen Signifikanz.</p> <p>CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)</p>
--

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen blieben die Devianzinformativskriterien (DIC) der konsistenten Netzwerke einander sehr ähnlich. Dasselbe galt für die Netzwerke basierend auf allen Studien untereinander. Die durch den Abgleich der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks bzw. des den kompletten Studienpool umfassenden Netzwerks unter Annahme verschiedener A-priori-Verteilungen beobachteten Änderungen wurden nicht als generelle Einschränkung der Robustheit der Hauptergebnisse bewertet. Ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis haben, wird endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht.

### 5.3.3 Ergebnisse zum Ansprechen

#### 5.3.3.1 Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich

Für den Endpunkt Ansprechen bildeten 8 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 36 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 21 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 94 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 73 2-armige und 21 3-armige Studien, sodass 136 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Abbildung 3 zeigt eine Veranschaulichung des Netzwerks.



Zahlen geben die Anzahl der direkt vergleichenden Studien für den Wirkstoffvergleich an.

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Abbildung 3: Netzwerk zum Endpunkt Ansprechen

Für den Endpunkt Ansprechen wurde eine MTC Meta-Analyse gerechnet, anhand derer die Konsistenzprüfung durchgeführt wurde. Durch die Konsistenzprüfung wurden 2 placebo-kontrollierte, 2 aktiv kontrollierte und 2 aktiv und placebokontrollierte Studien(arme) aus dem MTC-Studienpool zum Endpunkt Ansprechen ausgeschlossen. Gemäß Abschnitt 5.1.7.3 handelte es sich hierbei um Studien(arme), deren Beitrag zur Inkonsistenz besonders groß war. Da die Überprüfung potenzieller Effektmodifikatoren jedoch schon im Rahmen der Bewertung der direkten Vergleiche (Meta-Analysen) erfolgt war, wurde diese hier nicht erneut durchgeführt. Das beschriebene Kriterium zog den folgenden Studien(arm)ausschluss nach sich:

- Vergleich Duloxetin – Placebo und Vergleich SSRI – Placebo, Placeboarm der Studie Detke 2004 (die Daten aus Detke 2004 zum Duloxetin – SSRI Vergleich blieben im Netzwerk enthalten).
- Vergleich Duloxetin – Placebo, Studie Detke 2002b
- Vergleich Venlafaxin – TZA und Imipramin – Placebo, Studie Lecrubier 1997
- Vergleich Venlafaxin – SSRI, Studien Bielski 2004 und Keller 2007a
- Vergleich Mirtazapin – Placebo, Studie 003-022

Die Ausschlüsse von Studien zur Konsistenzgewinnung verteilten sich gut über viele Vergleiche und führten zum Ausschluss eines relativ geringen Anteils von Studienarmen / -vergleichen an allen Studienvergleichen im Netzwerk (ca. 5,9 %). Es wurde daher keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzprüfung erwartet. Ob dies Auswirkungen auf den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis hat, wird endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.7.3.3 zu den Methoden). Es wurden ebenfalls Sensitivitätsanalysen mit alternativen A-priori-Verteilungen auf MTC-Ebene zum Endpunkt Ansprechen gerechnet, siehe Abschnitt 5.3.3.3.

### **5.3.3.2 Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs**

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (hier eine MTC Meta-Analyse) per Wirkstoffvergleich und unter Angabe der Studiengrundlage zum Endpunkt Ansprechen. Dargestellt werden sowohl die Ergebnisse aus dem konsistenten Netzwerk (Hauptergebnis) als auch die Ergebnisse aus dem Netzwerk, welches alle Studien enthält. Ebenfalls abgebildet ist das Ergebnis aus dem direkten Vergleich, sofern vorhanden. Diese Werte (alle Studien-MTC und direkte Vergleiche) wurden genutzt, um das Hauptergebnis der MTC Meta-Analyse auf Auffälligkeiten zu untersuchen.

Tabelle 17: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			217,31	196,34
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,99 [1,65; 2,39]	1,81 [1,58; 2,08]	1,68 [1,43; 1,93]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,15 [1,89; 2,45]	2,06 [1,85; 2,29]	2,08 [1,88; 2,30]
	Mirtazapin vs. Placebo	10	1,87 [1,36; 2,58]	1,94 [1,61; 2,30]	1,84 [1,58; 2,18]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,48 [1,20; 1,82]	1,48 [1,16; 1,86]	1,51 [1,22; 1,82]
	SSRI vs. Placebo	19	1,56 [1,37; 1,79]	1,71 [1,53; 1,90]	1,62 [1,46; 1,79]
	TZA vs. Placebo	2	1,36 [0,90; 2,07]	2,06 [1,60; 2,60]	2,27 [1,76; 2,88]
	Agomelatin vs. Placebo	4	1,72 [1,34; 2,22]	2,06 [1,64; 2,59]	2,02 [1,63; 2,48]
	Trazodon vs. Placebo	2	1,22 [0,72; 2,07]	1,17 [0,77; 1,71]	1,21 [0,78; 1,70]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	1,33 [0,93; 1,92]	1,14 [0,98; 1,34]	1,25 [1,07; 1,44]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			1,07 [0,86; 1,31]	1,11 [0,91; 1,36]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,82 [0,62; 1,07]	0,91 [0,69; 1,17]
	SSRI vs. Duloxetin	9	1,02 [0,83; 1,23]	0,95 [0,82; 1,09]	0,97 [0,84; 1,11]
	TZA vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,47]	1,36 [1,02; 1,75]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,48]	1,22 [0,93; 1,57]
	Trazodon vs. Duloxetin			0,65 [0,41; 0,96]	0,73 [0,44; 1,07]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	1,30 [0,78; 2,13]	0,94 [0,78; 1,12]	0,89 [0,76; 1,06]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,70 [0,52; 0,94]	0,72 [0,55; 0,91]	0,73 [0,59; 0,89]
	SSRI vs. Venlafaxin	23	0,83 [0,74; 0,94]	0,83 [0,74; 0,92]	0,78 [0,70; 0,86]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,02 [0,74; 1,41]	1,00 [0,79; 1,25]	1,09 [0,84; 1,37]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	1,25 [0,85; 1,85]	1,00 [0,79; 1,28]	0,97 [0,78; 1,22]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	0,71 [0,38; 1,33]	0,57 [0,38; 0,83]	0,58 [0,37; 0,82]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,77 [0,57; 1,04]	0,83 [0,63; 1,05]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,72; 1,16]	0,89 [0,75; 1,04]	0,88 [0,75; 1,00] <sup>b</sup>
	TZA vs. Mirtazapin	1	1,45 [0,53; 3,85]	1,07 [0,80; 1,39]	1,24 [0,93; 1,61]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,07 [0,80; 1,44]	1,10 [0,85; 1,40]
	Trazodon vs. Mirtazapin	1	0,63 [0,27; 1,47]	0,61 [0,38; 0,90]	0,66 [0,42; 0,95]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,90; 1,50]	1,08 [0,87; 1,34]
	TZA vs. Bupropion			1,41 [1,02; 1,92]	1,51 [1,11; 2,01]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,40 [1,02; 1,89]	1,35 [1,02; 1,77]
	Trazodon vs. Bupropion			0,80 [0,49; 1,22]	0,80 [0,51; 1,17]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,21 [0,95; 1,53]	1,41 [1,10; 1,78]
	Agomelatin vs. SSRI	1	1,44 [0,90; 2,31]	1,21 [0,94; 1,54]	1,25 [1,00; 1,56] <sup>c</sup>
	Trazodon vs. SSRI			0,69 [0,45; 1,01]	0,75 [0,48; 1,06]
TZA	Agomelatin vs. TZA			1,01 [0,71; 1,38]	0,91 [0,64; 1,25]
	Trazodon vs. TZA	1	0,27 [0,12; 0,61]	0,58 [0,35; 0,86]	0,54 [0,35; 0,78]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ansprechen, Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)  
(Fortsetzung)

Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin			0,58 [0,36; 0,87]	0,60 [0,38; 0,94]
<p>a: Anhang H beinhaltet Angaben zur Modellspezifikation für diesen Endpunkt.  b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 1,0002168 und schließt somit den Nulleffekt ein.  c: Der genaue Wert der unteren Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 0,9976651 und schließt somit den Nulleffekt ein.  CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)</p>					

### Hauptergebnis vs. direkten Schätzer

Im Vergleich von Hauptergebnis und direktem Effektschätzer ergaben sich 8 Situationen, in denen sich die Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ), die Effektrichtung oder die Effektgröße (erhebliche Effektgrößenänderung um Faktor  $> 2$ ) unterschied:

- In 3 Vergleichen unterschied sich die Effektrichtung, hierbei war keiner der Effektschätzer statistisch signifikant. In 2 dieser Vergleiche lag der relevante Schätzer nahe dem Nulleffekt (SSRI vs. Duloxetin, Agomelatin vs. Venlafaxin). In diesem Fall ist eine zufallsbedingte Änderung der statistischen Signifikanz wahrscheinlicher als bei extremeren Änderungen. In den verbleibenden Vergleichen lag der relevante Schätzer weiter vom Nulleffekt entfernt (Mirtazapin vs. Venlafaxin). Im zuletzt erwähnten Vergleich und im Vergleich Agomelatin vs. Venlafaxin lagen die Schätzer nicht im CrI der jeweils anderen Ergebnisse.
- In einem Vergleich unterschied sich die Effektgröße erheblich (Trazodon vs. TZA), wobei die relevanten Ergebnisse statistisch signifikant waren. Daten zu diesem Vergleich stammten aus einer Studie.
- In 4 Fällen war im Vergleich zum nicht statistisch signifikanten direkten Vergleich das Hauptergebnis statistisch signifikant verschieden (TZA vs. Placebo, Venlafaxin vs. Duloxetin, Trazodon vs. Venlafaxin, Trazodon vs. Mirtazapin). In einem Vergleich lag der Schätzer des direkten Vergleichs außerhalb der CrI der MTC-Ergebnisse (TZA vs. Placebo).
- In der Mehrzahl dieser Situationen mit Änderungen der Effektgrößen und Effektrichtungen lag der jeweilige Effektschätzer in den CrI des Vergleichsschätzers. Direkte Schätzer und MTC Ergebnisse auf der Basis aller Studien, die in den CrI des Hauptergebnisses enthalten waren, wurden nicht als widersprüchlich zum Hauptergebnis bewertet.

### **Hauptergebnis vs. indirekten Schätzer (alle Studien)**

Im Vergleich vom Hauptergebnis zum indirekten Schätzer (basierend auf allen Studien) gab es 5 Situationen, in denen sich die Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) oder die Effektrichtung unterschied:

- Die Effektrichtung unterschied sich in einem Vergleich, wobei hier beide CrI den Nulleffekt beinhalteten und der indirekte Schätzer (alle Studien) nahe dem Nulleffekt lag (Agomelatin vs. TZA).
- In 3 Fällen war im Vergleich zum nicht statistisch signifikanten Schätzer basierend auf allen Studien der Hauptschätzer statistisch signifikant (TZA vs. Duloxetin, TZA vs. SSRI, Venlafaxin vs. Duloxetin).
- Ein Vergleich, für den es keinen direkten Effekt gab, war unter Berücksichtigung aller Studien statistisch signifikant, zeigte geringere Präzision im konsistenten Netzwerk, sodass der Effekt hier nicht statistisch signifikant war (Trazodon vs. Duloxetin).

Es gab keine erheblichen Änderungen der Effektgröße. Insgesamt verringerte sich das Devianzinformationskriterium (DIC) nach Konsistenzprüfung um mehr, als durch die bloße Nichtberücksichtigung der 6 Studien(arme) erklärbar wäre, was auf eine erhöhte Güte der Modellanpassung zwischen den Vergleichen hinwies.

Die beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen wurden insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert. Diese Schlussfolgerung war jedoch mit der standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Die Notwendigkeit dieser Sensitivitätsanalysen ergab sich

- 1) aus dem in Abschnitt 5.3.3.1 beschriebenen Vorgehen zur Erlangung von Konsistenz im Netzwerk,
- 2) aus den oben beschriebenen Ergebnissen der MTC Meta-Analyse zum Ansprechen, welche insbesondere Abweichungen von den als ergebnissicher einzustufenden direkten Vergleichen beinhalten,
- 3) aus der Verwendung der Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung, da der Einfluss von zunächst gering erscheinenden Differenzen in den gegebenenfalls ergebnisunsicheren Effektschätzern erst in der Darstellung einer konkreten Effizienzgrenze erkennbar wird.

Daher werden für den Endpunkt Ansprechen die im Folgenden beschriebenen Sensitivitätsanalysen als Szenarioanalysen in der Kosten-Nutzen-Bewertung umgesetzt.

### **5.3.3.3 Sensitivitätsanalysen**

Die Robustheit der Wahl der A-priori-Verteilungen im MTC-Modell wurde durch Sensitivitätsanalysen auf der Nutzenebene geprüft. Das Vorgehen hierzu ist in



Abschnitt 5.1.7.4 beschrieben. Für die Berücksichtigung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ergeben sich für den Endpunkt Ansprechen folgende Sensitivitätsanalysen, über die MTC-Hauptergebnisse (Tabelle 17) hinaus:

- MTC-Ergebnis basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (Tabelle 17).
- Direkte Vergleiche (Tabelle 17).
- MTC-Ergebnisse der alternativen A-priori-Verteilungsannahmen (Tabelle 18 und Tabelle 19).

Tabelle 18: Ansprechen, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Konsistent	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup>
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	a priori Set 1 OR [95 %-CrI]	a priori Set 2 OR [95 %-CrI]
	DIC	196,34	195,54	195,87
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1,68 [1,43; 1,93]	1,65 [1,44; 1,91]	1,64 [1,44; 1,90]
	Venlafaxin vs. Placebo	2,08 [1,88; 2,30]	2,07 [1,86; 2,29]	2,06 [1,84; 2,27]
	Mirtazapin vs. Placebo	1,84 [1,58; 2,18]	1,85 [1,54; 2,16]	1,80 [1,52; 2,11]
	Bupropion vs. Placebo	1,51 [1,22; 1,82]	1,50 [1,21; 1,78]	1,49 [1,20; 1,81]
	SSRI vs. Placebo	1,62 [1,46; 1,79]	1,62 [1,46; 1,78]	1,60 [1,44; 1,76]
	TZA vs. Placebo	2,27 [1,76; 2,88]	2,27 [1,86; 2,88]	2,29 [1,80; 2,90]
	Agomelatin vs. Placebo	2,02 [1,63; 2,48]	2,04 [1,66; 2,54]	2,00 [1,62; 2,54]
	Trazodon vs. Placebo	1,21 [0,78; 1,70]	1,21 [0,84; 1,76]	1,20 [0,85; 1,77]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	1,25 [1,07; 1,44]	1,26 [1,08; 1,48]	1,26 [1,09; 1,46]
	Mirtazapin vs. Duloxetin	1,11 [0,91; 1,36]	1,12 [0,91; 1,35]	1,10 [0,91; 1,33]
	Bupropion vs. Duloxetin	0,91 [0,69; 1,17]	0,91 [0,69; 1,18]	0,91 [0,68; 1,16]
	SSRI vs. Duloxetin	0,97 [0,84; 1,11]	0,98 [0,86; 1,13]	0,98 [0,85; 1,11]
	TZA vs. Duloxetin	1,36 [1,02; 1,75]	1,38 [1,09; 1,77]	1,40 [1,08; 1,82]
	Agomelatin vs. Duloxetin	1,22 [0,93; 1,57]	1,24 [0,97; 1,56]	1,22 [0,94; 1,60]
	Trazodon vs. Duloxetin	0,73 [0,44; 1,07]	0,74 [0,50; 1,07]	0,73 [0,51; 1,06]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	0,89 [0,76; 1,06]	0,89 [0,76; 1,04]	0,88 [0,74; 1,02]
	Bupropion vs. Venlafaxin	0,73 [0,59; 0,89]	0,73 [0,57; 0,90]	0,72 [0,57; 0,89]
	SSRI vs. Venlafaxin	0,78 [0,70; 0,86]	0,78 [0,71; 0,87]	0,78 [0,70; 0,86]
	TZA vs. Venlafaxin	1,09 [0,84; 1,37]	1,10 [0,89; 1,38]	1,11 [0,88; 1,42]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	0,97 [0,78; 1,22]	0,99 [0,80; 1,24]	0,97 [0,78; 1,23]
	Trazodon vs. Venlafaxin	0,58 [0,37; 0,82]	0,59 [0,40; 0,85]	0,58 [0,40; 0,86]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	0,83 [0,63; 1,05]	0,82 [0,62; 1,08]	0,83 [0,63; 1,08]
	SSRI vs. Mirtazapin	0,88 [0,75; 1,00] <sup>b</sup>	0,88 [0,76; 1,02]	0,89 [0,76; 1,05]
	TZA vs. Mirtazapin	1,24 [0,93; 1,61]	1,24 [0,95; 1,63]	1,28 [0,97; 1,68]
	Agomelatin vs. Mirtazapin	1,10 [0,85; 1,40]	1,11 [0,86; 1,40]	1,12 [0,87; 1,43]
	Trazodon vs. Mirtazapin	0,66 [0,42; 0,95]	0,66 [0,43; 0,98]	0,67 [0,46; 0,99]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion	1,08 [0,87; 1,34]	1,09 [0,88; 1,36]	1,09 [0,87; 1,38]
	TZA vs. Bupropion	1,51 [1,11; 2,01]	1,53 [1,16; 2,03]	1,56 [1,15; 2,16]
	Agomelatin vs. Bupropion	1,35 [1,02; 1,77]	1,38 [1,03; 1,90]	1,36 [1,01; 1,80]
	Trazodon vs. Bupropion	0,80 [0,51; 1,17]	0,82 [0,53; 1,23]	0,82 [0,55; 1,22]

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Ansprechen, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Konsistent		
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 1 OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 2 OR [95 %-CrI]
SSRI	TZA vs. SSRI	1,41 [1,10; 1,78]	1,41 [1,14; 1,80]	1,44 [1,12; 1,86]
	Agomelatin vs. SSRI	1,25 [1,00; 1,56] <sup>c</sup>	1,27 [1,02; 1,57]	1,25 [0,99; 1,56]
	Trazodon vs. SSRI	0,75 [0,48; 1,06]	0,75 [0,51; 1,11]	0,75 [0,52; 1,10]
TZA	Agomelatin vs. TZA	0,91 [0,64; 1,25]	0,91 [0,67; 1,22]	0,89 [0,63; 1,17]
	Trazodon vs. TZA	0,54 [0,35; 0,78]	0,54 [0,35; 0,77]	0,53 [0,35; 0,82]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin	0,60 [0,38; 0,94]	0,60 [0,39; 0,93]	0,61 [0,40; 0,91]

a: Anhang H enthält Angaben zur Modellspezifikation der A-priori-Verteilung für die Sensitivitätsanalyse.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 19: Ansprechen, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien)

	Wirkstoffvergleiche	Alle Studien		
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 1 OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 2 OR [95 %-CrI]
	DIC	217,31	218,94	218,97
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1,81 [1,58; 2,08]	1,80 [1,56; 2,06]	1,80 [1,57; 2,04]
	Venlafaxin vs. Placebo	2,06 [1,85; 2,29]	2,06 [1,86; 2,29]	2,07 [1,85; 2,29]
	Mirtazapin vs. Placebo	1,94 [1,61; 2,30]	1,96 [1,64; 2,38]	1,93 [1,63; 2,25]
	Bupropion vs. Placebo	1,48 [1,16; 1,86]	1,48 [1,17; 1,86]	1,47 [1,16; 1,84]
	SSRI vs. Placebo	1,71 [1,53; 1,90]	1,70 [1,54; 1,89]	1,71 [1,53; 1,88]
	TZA vs. Placebo	2,06 [1,60; 2,60]	2,05 [1,58; 2,57]	2,08 [1,62; 2,63]
	Agomelatin vs. Placebo	2,06 [1,64; 2,59]	2,04 [1,62; 2,54]	2,07 [1,64; 2,59]
	Trazodon vs. Placebo	1,17 [0,77; 1,71]	1,16 [0,75; 1,68]	1,19 [0,79; 1,69]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	1,14 [0,98; 1,34]	1,15 [0,99; 1,34]	1,15 [0,99; 1,33]
	Mirtazapin vs. Duloxetin	1,07 [0,86; 1,31]	1,09 [0,88; 1,36]	1,08 [0,88; 1,29]
	Bupropion vs. Duloxetin	0,82 [0,62; 1,07]	0,82 [0,62; 1,07]	0,82 [0,63; 1,07]
	SSRI vs. Duloxetin	0,95 [0,82; 1,09]	0,95 [0,81; 1,09]	0,96 [0,83; 1,09]
	TZA vs. Duloxetin	1,14 [0,87; 1,47]	1,14 [0,85; 1,47]	1,17 [0,87; 1,52]
	Agomelatin vs. Duloxetin	1,14 [0,87; 1,48]	1,14 [0,87; 1,46]	1,16 [0,88; 1,50]
	Trazodon vs. Duloxetin	0,65 [0,41; 0,96]	0,65 [0,41; 0,96]	0,67 [0,42; 0,95]

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Ansprechen, Sensitivitätsanalyse 1 und 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Alle Studien		
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 1 OR [95 %-CrI]	Sensitivitätsanalyse <sup>a</sup> a priori Set 2 OR [95 %-CrI]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	0,94 [0,78; 1,12]	0,95 [0,79; 1,14]	0,94 [0,78; 1,11]
	Bupropion vs. Venlafaxin	0,72 [0,55; 0,91]	0,72 [0,56; 0,90]	0,71 [0,56; 0,91]
	SSRI vs. Venlafaxin	0,83 [0,74; 0,92]	0,83 [0,74; 0,91]	0,83 [0,74; 0,93]
	TZA vs. Venlafaxin	1,00 [0,79; 1,25]	0,99 [0,79; 1,24]	1,01 [0,80; 1,26]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1,00 [0,79; 1,28]	0,99 [0,79; 1,25]	1,00 [0,79; 1,27]
	Trazodon vs. Venlafaxin	0,57 [0,38; 0,83]	0,56 [0,37; 0,80]	0,58 [0,37; 0,82]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	0,77 [0,57; 1,04]	0,76 [0,57; 1,00]	0,77 [0,58; 1,02]
	SSRI vs. Mirtazapin	0,89 [0,75; 1,04]	0,88 [0,74; 1,03]	0,89 [0,75; 1,04]
	TZA vs. Mirtazapin	1,07 [0,80; 1,39]	1,05 [0,78; 1,38]	1,08 [0,81; 1,41]
	Agomelatin vs. Mirtazapin	1,07 [0,80; 1,44]	1,05 [0,80; 1,39]	1,08 [0,82; 1,41]
	Trazodon vs. Mirtazapin	0,61 [0,38; 0,90]	0,60 [0,39; 0,88]	0,62 [0,39; 0,91]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion	1,17 [0,90; 1,50]	1,17 [0,91; 1,48]	1,18 [0,90; 1,50]
	TZA vs. Bupropion	1,41 [1,02; 1,92]	1,41 [0,97; 1,94]	1,44 [1,00; 1,97]
	Agomelatin vs. Bupropion	1,40 [1,02; 1,89]	1,40 [1,00; 1,87]	1,42 [1,02; 1,90]
	Trazodon vs. Bupropion	0,80 [0,49; 1,22]	0,80 [0,48; 1,19]	0,82 [0,49; 1,24]
SSRI	TZA vs. SSRI	1,21 [0,95; 1,53]	1,20 [0,93; 1,53]	1,22 [0,95; 1,56]
	Agomelatin vs. SSRI	1,21 [0,94; 1,54]	1,20 [0,94; 1,51]	1,21 [0,95; 1,55]
	Trazodon vs. SSRI	0,69 [0,45; 1,01]	0,68 [0,44; 0,99]	0,70 [0,46; 1,00]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1,01 [0,71; 1,38]	1,01 [0,73; 1,39]	1,00 [0,72; 1,39]
	Trazodon vs. TZA	0,58 [0,35; 0,86]	0,57 [0,36; 0,86]	0,58 [0,36; 0,86]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin	0,58 [0,36; 0,87]	0,58 [0,35; 0,87]	0,58 [0,35; 0,89]

a: Anhang H enthält Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilung für die Sensitivitätsanalyse.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

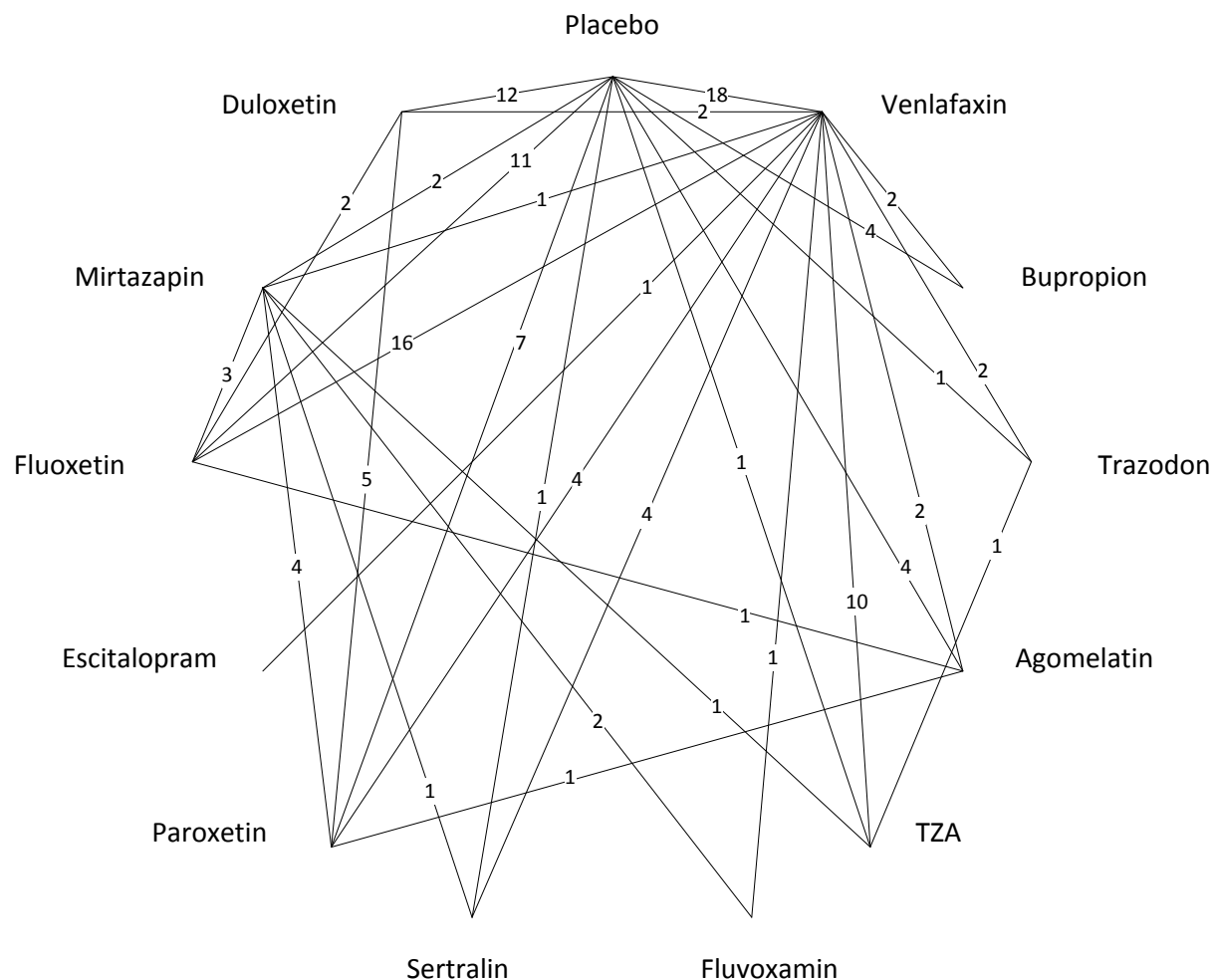
Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen blieben die Devianzinformationskriterien (DIC) der konsistenten Netzwerke einander sehr ähnlich. Dasselbe galt für die Netzwerke basierend auf allen Studien untereinander. Die durch den Abgleich der Ergebnisse des konsistenten Netzwerks (Hauptergebnisse) und der Ergebnisse basierend auf allen Studien mit den jeweiligen Ergebnissen aus den Sensitivitätsanalysen beobachteten Änderungen wurden nicht als generelle Einschränkung der Robustheit der Hauptergebnisse bewertet.

Ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis haben, wird endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht.

### 5.3.4 Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien)

#### 5.3.4.1 Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) bildeten 12 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 78 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären. Zu 31 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 89 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 70 2-armige und 19 3-armige Studien, sodass 127 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Siehe Abbildung 4 zur Veranschaulichung des Netzwerks.



Zahlen geben die Anzahl der direkt vergleichenden Studien für den Wirkstoffvergleich an.

TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Abbildung 4: Netzwerk zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien)

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) wurde eine MTC Meta-Analyse gerechnet. Anhand der MTC Meta-Analyse wurde die Konsistenzprüfung durchgeführt. Durch die Konsistenzprüfung (siehe Abschnitt 5.1.7.3) wurden 6 Studien und 2 Studienarme aus dem MTC-Studienpool zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) ausgeschlossen. Wie bereits bei den vorherigen Endpunkten erwähnt, handelt es sich hierbei gemäß Abschnitt 5.1.7.3 um Studien(arme), deren Beitrag zur Inkonsistenz besonders groß war. Dies führte jedoch nicht zu einer erneuten Prüfung von Effektmodifikatoren. Dies betraf die folgenden Studien(arme):

- Vergleiche Venlafaxin – Fluoxetin und Fluoxetin – Placebo, jeweils Fluoxetinarm der Studie Rudolph 1999
- Vergleich Venlafaxin – Fluoxetin, Studie Clerc 1994
- Vergleich Duloxetin – Placebo, Studien Nierenberg 2007 und Raskin / Wise 2007
- Vergleich Venlafaxin – TZA, Studie 0600A-321-GMR-18105
- Vergleiche Venlafaxin – Sertralin und Sertralin – Placebo, jeweils Sertralinarms der Studie 0600C1-402-US-CA-CSR-48579
- Vergleich Venlafaxin – Paroxetin, Studie 0600A1-349-NE-UK-CSR
- Vergleiche Venlafaxin – Bupropion, Bupropion – Placebo, Venlafaxin – Placebo, 3-armige Studie WXL101497

Insgesamt waren die zur Konsistenzgewinnung ausgeschlossenen Studien(arme) gut über die paarweisen Wirkstoffvergleiche verteilt. Der Anteil der ausgeschlossenen Studienvergleiche am Pool aller Studienvergleiche wurde mit 9,4 % als vertretbar bewertet. Es wurde daher keine generelle Einschränkung der MTC-Ergebnisse aufgrund der Konsistenzprüfung erwartet. Ob dies Auswirkungen auf den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis hat, wird endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.7.3.3 zu den Methoden). Es wurden ebenfalls Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) mit alternativen A-priori-Verteilungen auf MTC-Ebene gerechnet, siehe Abschnitt 5.3.4.3.

#### **5.3.4.2 Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs**

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (hier eine MTC Meta-Analyse) per Wirkstoffvergleich unter Angabe der Studiengrundlage zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien). Dargestellt werden die Ergebnisse aus dem konsistenten Netzwerk (Hauptergebnis) und aus dem Netzwerk, das alle Studien enthält. Ebenfalls abgebildet ist das Ergebnis aus dem direkten Vergleich, sofern vorhanden. Diese Werte (alle Studien-MTC und direkte Vergleiche) wurden genutzt, um die Ergebnisse der MTC Meta-Analyse auf Auffälligkeiten zu untersuchen.

Tabelle 20: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien),  
Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
	DIC			197,18	167,31
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	2,22 [1,55; 3,19]	2,89 [2,16; 3,80]	3,53 [2,66; 4,59]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,47 [1,81; 3,37]	2,28 [1,87; 2,79]	2,41 [1,99; 2,87]
	Mirtazapin vs. Placebo	2	2,75 [1,28; 5,93]	2,23 [1,53; 3,16]	2,18 [1,56; 2,96]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,00 <sup>b</sup> [0,61; 1,65]	1,33 [0,79; 2,05]	1,25 [0,75; 1,95]
	Fluoxetin vs. Placebo	11	1,27 [0,88; 1,84]	1,41 [1,08; 1,82]	1,37 [1,07; 1,73]
	Escitalopram vs. Placebo			1,81 [0,60; 4,22]	1,84 [0,71; 3,87]
	Paroxetin vs. Placebo	7	2,13 [1,43; 3,17]	2,40 [1,76; 3,17]	2,76 [2,08; 3,59]
	Sertralin vs. Placebo	1	3,36 [1,17; 9,70]	1,40 [0,81; 2,23]	0,77 [0,35; 1,38]
	Fluvoxamin vs. Placebo			1,62 [0,68; 3,22]	1,55 [0,73; 2,83]
	TZA vs. Placebo	1	2,25 [0,88; 5,75]	2,50 [1,62; 3,68]	2,35 [1,56; 3,43]
	Agomelatin vs. Placebo	4	0,95 [0,47; 1,91]	0,89 [0,50; 1,47]	0,94 [0,53; 1,48]
	Trazodon vs. Placebo	1	2,27 [0,95; 5,44]	2,60 [1,19; 4,96]	2,63 [1,27; 4,78]
	Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	0,56 [0,36; 0,86]	0,80 [0,59; 1,07]
Mirtazapin vs. Duloxetin				0,78 [0,50; 1,17]	0,63 [0,42; 0,90]
Bupropion vs. Duloxetin				0,47 [0,26; 0,76]	0,36 [0,20; 0,60]
Fluoxetin vs. Duloxetin		2	0,60 [0,19; 1,92]	0,50 [0,35; 0,69]	0,39 [0,28; 0,54]
Escitalopram vs. Duloxetin				0,64 [0,20; 1,51]	0,53 [0,19; 1,16]
Paroxetin vs. Duloxetin		5	0,76 [0,50; 1,15]	0,84 [0,59; 1,15]	0,79 [0,58; 1,07]
Sertralin vs. Duloxetin				0,49 [0,27; 0,82]	0,22 [0,10; 0,42]
Fluvoxamin vs. Duloxetin				0,57 [0,23; 1,14]	0,45 [0,21; 0,83]
TZA vs. Duloxetin				0,88 [0,53; 1,36]	0,68 [0,43; 1,04]
Agomelatin vs. Duloxetin				0,31 [0,17; 0,54]	0,27 [0,15; 0,44]
Trazodon vs. Duloxetin				0,92 [0,40; 1,82]	0,76 [0,35; 1,44]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,69 [0,37; 1,28]	0,98 [0,68; 1,36]	0,91 [0,66; 1,22]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,83 [0,43; 1,61]	0,59 [0,34; 0,91]	0,52 [0,30; 0,83]
	Fluoxetin vs. Venlafaxin	16	0,67 [0,54; 0,83]	0,62 [0,49; 0,77]	0,57 [0,46; 0,70]
	Escitalopram vs. Venlafaxin	1	0,71 [0,32; 1,56]	0,79 [0,27; 1,82]	0,76 [0,30; 1,59]
	Paroxetin vs. Venlafaxin	4	0,93 [0,50; 1,72]	1,06 [0,77; 1,40]	1,15 [0,83; 1,49]
	Sertralin vs. Venlafaxin	4	0,77 [0,47; 1,25]	0,62 [0,36; 0,96]	0,32 [0,15; 0,57]
	Fluvoxamin vs. Venlafaxin	1	1,34 [0,30; 6,02]	0,71 [0,30; 1,42]	0,65 [0,31; 1,18]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,03 [0,71; 1,49]	1,10 [0,74; 1,56]	0,98 [0,68; 1,38]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	0,27 [0,13; 0,55]	0,39 [0,22; 0,64]	0,39 [0,22; 0,61]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	1,11 [0,56; 2,22]	1,15 [0,53; 2,17]	1,09 [0,53; 1,97]

(Fortsetzung)

Tabelle 20: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien),  
Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,62 [0,32; 1,04]	0,59 [0,32; 0,99]
	Fluoxetin vs. Mirtazapin	3	0,55 [0,31; 0,97]	0,65 [0,44; 0,93]	0,64 [0,45; 0,87]
	Escitalopram vs. Mirtazapin			0,83 [0,26; 2,02]	0,86 [0,31; 1,88]
	Paroxetin vs. Mirtazapin	4	1,56 [1,01; 2,38]	1,10 [0,74; 1,55]	1,29 [0,93; 1,75]
	Sertralin vs. Mirtazapin	1	0,23 [0,08; 0,61]	0,64 [0,35; 1,06]	0,36 [0,17; 0,64]
	Fluvoxamin vs. Mirtazapin	2	0,60 [0,31; 1,18]	0,73 [0,33; 1,36]	0,71 [0,36; 1,26]
	TZA vs. Mirtazapin	1	0,95 [0,06; 15,54]	1,15 [0,67; 1,84]	1,10 [0,67; 1,72]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			0,41 [0,21; 0,73]	0,44 [0,24; 0,73]
	Trazodon vs. Mirtazapin			1,20 [0,51; 2,42]	1,23 [0,56; 2,37]
Bupropion	Fluoxetin vs. Bupropion			1,13 [0,65; 1,87]	1,16 [0,67; 1,95]
	Escitalopram vs. Bupropion			1,44 [0,43; 3,66]	1,55 [0,53; 3,57]
	Paroxetin vs. Bupropion			1,92 [1,07; 3,22]	2,35 [1,31; 3,90]
	Sertralin vs. Bupropion			1,12 [0,53; 2,09]	0,65 [0,25; 1,34]
	Fluvoxamin vs. Bupropion			1,29 [0,47; 2,85]	1,32 [0,51; 2,74]
	TZA vs. Bupropion			1,99 [1,04; 3,54]	1,99 [1,05; 3,43]
	Agomelatin vs. Bupropion			0,71 [0,33; 1,37]	0,80 [0,36; 1,48]
	Trazodon vs. Bupropion			2,08 [0,81; 4,48]	2,24 [0,89; 4,65]
Fluoxetin	Escitalopram vs. Fluoxetin			1,29 [0,43; 3,04]	1,35 [0,52; 2,91]
	Paroxetin vs. Fluoxetin			1,73 [1,19; 2,38]	2,04 [1,47; 2,75]
	Sertralin vs. Fluoxetin			1,00 <sup>e</sup> [0,56; 1,62]	0,57 [0,26; 1,03]
	Fluvoxamin vs. Fluoxetin			1,16 [0,48; 2,31]	1,14 [0,53; 2,10]
	TZA vs. Fluoxetin			1,79 [1,13; 2,67]	1,73 [1,12; 2,58]
	Agomelatin vs. Fluoxetin	1	1,03 [0,20; 5,20]	0,64 [0,35; 1,07]	0,69 [0,38; 1,10]
	Trazodon vs. Fluoxetin			1,87 [0,83; 3,63]	1,94 [0,93; 3,56]
Escitalopram	Paroxetin vs. Escitalopram			1,70 [0,55; 4,03]	1,81 [0,68; 3,98]
	Sertralin vs. Escitalopram			0,98 [0,29; 2,46]	0,51 [0,15; 1,33]
	Fluvoxamin vs. Escitalopram			1,14 [0,27; 3,16]	1,02 [0,29; 2,58]
	TZA vs. Escitalopram			1,76 [0,55; 4,26]	1,54 [0,56; 3,46]
	Agomelatin vs. Escitalopram			0,62 [0,18; 1,60]	0,62 [0,20; 1,46]
	Trazodon vs. Escitalopram			1,82 [0,46; 4,94]	1,71 [0,53; 4,25]

(Fortsetzung)



Tabelle 20: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien),  
Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup>	
				Alle Studien OR [95 %-CrI]	Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]
Paroxetin	Sertralin vs. Paroxetin	1	0,97 [0,31; 3,09]	0,59 [0,33; 0,98]	0,28 [0,13; 0,54]
	Fluvoxamin vs. Paroxetin			0,68 [0,29; 1,35]	0,57 [0,27; 1,05]
	TZA vs. Paroxetin			1,06 [0,65; 1,66]	0,87 [0,54; 1,42]
	Agomelatin vs. Paroxetin			0,38 [0,20; 0,65]	0,34 [0,19; 0,56]
	Trazodon vs. Paroxetin			1,10 [0,48; 2,20]	0,97 [0,44; 1,81]
Sertralin	Fluvoxamin vs. Sertralin			1,22 [0,46; 2,65]	2,24 [0,84; 4,98]
	TZA vs. Sertralin			1,90 [0,99; 3,37]	3,41 [1,52; 6,76]
	Agomelatin vs. Sertralin			0,68 [0,31; 1,32]	1,36 [0,56; 2,88]
	Trazodon vs. Sertralin			1,98 [0,78; 4,30]	3,84 [1,33; 8,77]
Fluvoxamin	TZA vs. Fluvoxamin			1,80 [0,72; 3,84]	1,71 [0,75; 3,46]
	Agomelatin vs. Fluvoxamin			0,64 [0,23; 1,46]	0,68 [0,27; 1,41]
	Trazodon vs. Fluvoxamin			1,88 [0,58; 4,63]	1,91 [0,66; 4,36]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1	1,02 [0,24; 4,29]	0,37 [0,18; 0,67]	0,41 [0,21; 0,69]
	Trazodon vs. TZA			1,08 [0,46; 2,17]	1,16 [0,51; 2,23]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin			3,16 [1,17; 6,95]	2,97 [1,25; 6,03]

a: Anhang H beinhaltet Angaben zur Modellspezifikation für diesen Endpunkt.  
b: Der genaue Wert des direkten Effektschätzers ist 1,003.  
c: Der genaue Wert des Effektschätzers der MTC Meta-Analyse basierend auf allen Studien ist 1,0020.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### Hauptergebnis vs. direkten Schätzer

Im Vergleich von Hauptergebnis und direktem Schätzer ergaben sich 14 Situationen, in denen sich die statistische Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ), die Effektrichtung oder die Effektgröße (erhebliche Effektgrößenänderung um Faktor  $> 2$ ) unterschied:

- In 4 Vergleichen unterschied sich die Effektrichtung, wobei keiner der Effekte statistisch signifikant war. In 3 dieser Vergleiche lag einer der relevanten Effektschätzer nahe dem Nulleffekt (TZA vs. Venlafaxin, TZA vs. Mirtazapin, Agomelatin vs. Fluoxetin). Im verbleibenden Vergleich war der Schätzer extremer (Paroxetin vs. Venlafaxin). Liegen die Effektschätzer nahe dem Nulleffekt, ist eine zufallsbedingte Änderung der Effektrichtung wahrscheinlicher als bei extremeren Effektschätzern. In einem Vergleich unterschied sich

sowohl die Effektrichtung als auch die Effektgröße erheblich (Fluvoxamin vs. Venlafaxin).

- In einem Fall unterschied sich sowohl die Effektrichtung, die Signifikanz als auch die Effektgröße erheblich; hier war das Hauptergebnis nicht statistisch signifikant (Sertralin vs. Placebo).
- In 2 Vergleichen unterschied sich die Effektgröße erheblich, wobei der Effektschätzer durch eine größere Präzision in der MTC Meta-Analyse statistisch signifikant war, im direkten Vergleich hingegen nicht (Sertralin vs. Venlafaxin, Agomelatin vs. Paroxetin).
- Außerdem wurden 5 Unterschiede der Signifikanz beobachtet, wobei in 4 Fällen im Vergleich zum nicht statistisch signifikanten direkten Ergebnis das Hauptergebnis statistisch signifikant unterschiedlich war (Fluoxetin vs. Placebo, TZA vs. Placebo, Trazodon vs. Placebo, Fluoxetin vs. Duloxetin, Bupropion vs. Venlafaxin). Ein statistisch signifikanter Effektschätzer im direkten Vergleich war im Hauptergebnis nicht signifikant unterschiedlich (Paroxetin vs. Mirtazapin).
- Die Mehrzahl der Effektschätzer bei Änderungen der Effektgröße und Effektrichtung lagen in den CrI der jeweils anderen Effektschätzer. Direkte Schätzer und MTC Ergebnisse aus dem nicht konsistenten Netzwerk, die in den CrI des Hauptergebnisses enthalten waren, wurden nicht als widersprüchlich zum Hauptergebnis bewertet.

### **Hauptergebnis vs. indirekten, nicht konsistenten Schätzer (alle Studien)**

Im Vergleich vom Hauptergebnis zum indirekten Effektschätzer (basierend auf allen Studien) gab es 16 Situationen, in denen sich die statistische Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ), die Effektgröße (erhebliche Effektgrößenänderung um Faktor  $> 2$ ) oder die Effektrichtung unterschied:

- Die Effektrichtung unterschied sich in 6 Vergleichen (TZA vs. Venlafaxin, Sertralin vs. Bupropion, TZA vs. Paroxetin, Trazodon vs. Paroxetin, Agomelatin vs. Sertralin, Sertralin vs. Placebo), wobei in 3 dieser Vergleiche mindestens einer der relevanten Effektschätzer nahe dem Nulleffekt lag. Liegt ein Schätzer nahe dem Nulleffekt, ist eine zufallsbedingte Änderung der Effektrichtung wahrscheinlicher als bei stärkeren Effekten.
- Eine erhebliche Effektgrößenänderung lag in 3 Vergleichen vor (Sertralin vs. Duloxetin, Sertralin vs. Paroxetin, Agomelatin vs. Sertralin).
- Bei 7 Vergleichen war der indirekte Schätzer basierend auf allen Studien nicht statistisch signifikant, nach Konsistenzprüfung dann statistisch signifikant unterschiedlich (Venlafaxin vs. Duloxetin, Mirtazapin vs. Duloxetin, Fluvoxamin vs. Duloxetin, Bupropion vs. Mirtazapin, TZA vs. Sertralin, Trazodon vs. Sertralin, Sertralin vs. Mirtazapin), in 3 dieser Fälle lag mindestens eine der relevanten Grenzen der Intervalle nahe dem Nulleffekt.

Insgesamt verringerte sich das Devianzinformationskriterium (DIC) nach Konsistenzprüfung um mehr, als durch die bloße Nichtberücksichtigung der 12 Studien(arme) erklärbar wäre, was auf eine erhöhte Güte der Modellanpassung zwischen den Vergleichen hinwies.

Die beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) wurden insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert. Diese Schlussfolgerung war jedoch mit der standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Die Notwendigkeit dieser Sensitivitätsanalysen ergab sich

- 1) durch Unsicherheiten im Umgang mit beobachteten, aber nicht erklärten Heterogenitäten (Vergleich Duloxetin – Escitalopram) in den paarweisen Meta-Analysen zur Generierung des Netzwerks
- 2) aus dem in Abschnitt 5.3.4.1 beschriebenen Vorgehen zur Erlangung von Konsistenz im Netzwerk,
- 3) aus den oben beschriebenen Ergebnissen der MTC, welche insbesondere Abweichungen von den als ergebnissicher einzustufenden direkten Vergleichen beinhalten,
- 4) aus der Verwendung der Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung, da der Einfluss von gegebenenfalls ergebnisunsicheren Effekten erst in der Darstellung einer konkreten Effizienzgrenze erkennbar wird.

Daher werden für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) die im Folgenden beschriebenen Sensitivitätsanalysen als Szenarioanalysen in der Kosten-Nutzen-Bewertung umgesetzt.

### **5.3.4.3 Sensitivitätsanalysen**

Die Robustheit der Wahl der A-priori-Verteilungen im MTC-Modell wurde durch Sensitivitätsanalysen auf der Nutzenebene geprüft. Das Vorgehen hierzu ist in Abschnitt 5.1.7.4 beschrieben. Für die Berücksichtigung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ergaben sich für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ folgende Sensitivitätsanalysen über die MTC-Hauptergebnisse (Tabelle 20) hinaus:

- MTC-Ergebnis basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool (Tabelle 20).
- Direkte Vergleiche (Tabelle 20).
- Ergebnisse der alternativen A-priori-Verteilungsannahmen (Tabelle 21 und Tabelle 22).
- Ergebnisse mit Berücksichtigung der Studien zum Duloxetin vs. Escitalopram Vergleich (Tabelle 21 und Tabelle 22).

### **Sensitivitätsanalysen mit alternativen A-priori-Verteilungsannahmen**

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen A-priori-Verteilungsannahmen werden im Folgenden berichtet.

Tabelle 21: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Konsistent			
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 1 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 2 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse (mit Studien) <sup>a,b</sup> OR [95 %-CrI]
	DIC	167,31	167,40	167,06	175,81
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	3,53 [2,66; 4,59]	3,52 [2,62; 4,57]	3,53 [2,65; 4,63]	3,49 [2,63; 4,53]
	Venlafaxin vs. Placebo	2,41 [1,99; 2,87]	2,41 [1,97; 2,90]	2,42 [1,98; 2,90]	2,36 [1,96; 2,83]
	Mirtazapin vs. Placebo	2,18 [1,56; 2,96]	2,16 [1,54; 2,94]	2,18 [1,55; 3,00]	2,14 [1,51; 2,96]
	Bupropion vs. Placebo	1,25 [0,75; 1,95]	1,25 [0,76; 1,99]	1,26 [0,76; 1,95]	1,41 [0,88; 2,11]
	Fluoxetin vs. Placebo	1,37 [1,07; 1,73]	1,37 [1,06; 1,73]	1,37 [1,07; 1,74]	1,34 [1,05; 1,71]
	Escitalopram vs. Placebo	1,84 [0,71; 3,87]	1,85 [0,71; 4,06]	1,87 [0,72; 4,28]	1,59 [0,88; 2,60]
	Paroxetin vs. Placebo	2,76 [2,08; 3,59]	2,75 [2,08; 3,58]	2,77 [2,08; 3,60]	2,73 [2,04; 3,57]
	Sertralin vs. Placebo	0,77 [0,35; 1,38]	0,76 [0,35; 1,40]	0,75 [0,37; 1,40]	0,76 [0,36; 1,34]
	Fluvoxamin vs. Placebo	1,55 [0,73; 2,83]	1,53 [0,70; 2,90]	1,56 [0,70; 3,06]	1,51 [0,71; 2,79]
	TZA vs. Placebo	2,35 [1,56; 3,43]	2,34 [1,58; 3,41]	2,37 [1,57; 3,49]	2,33 [1,54; 3,32]
	Agomelatin vs. Placebo	0,94 [0,53; 1,48]	0,91 [0,54; 1,44]	0,93 [0,54; 1,48]	0,92 [0,54; 1,48]
	Trazodon vs. Placebo	2,63 [1,27; 4,78]	2,62 [1,31; 4,77]	2,65 [1,28; 4,74]	2,67 [1,32; 4,76]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	0,69 [0,52; 0,91]	0,70 [0,52; 0,92]	0,70 [0,53; 0,92]	0,69 [0,52; 0,90]
	Mirtazapin vs. Duloxetin	0,63 [0,42; 0,90]	0,62 [0,42; 0,91]	0,63 [0,42; 0,91]	0,62 [0,41; 0,89]
	Bupropion vs. Duloxetin	0,36 [0,20; 0,60]	0,36 [0,20; 0,60]	0,36 [0,20; 0,60]	0,41 [0,24; 0,65]
	Fluoxetin vs. Duloxetin	0,39 [0,28; 0,54]	0,40 [0,28; 0,54]	0,40 [0,28; 0,54]	0,39 [0,28; 0,54]
	Escitalopram vs. Duloxetin	0,53 [0,19; 1,16]	0,53 [0,20; 1,17]	0,54 [0,20; 1,21]	0,46 [0,26; 0,72]
	Paroxetin vs. Duloxetin	0,79 [0,58; 1,07]	0,79 [0,58; 1,06]	0,80 [0,58; 1,08]	0,79 [0,57; 1,10]
	Sertralin vs. Duloxetin	0,22 [0,10; 0,42]	0,22 [0,10; 0,42]	0,22 [0,10; 0,41]	0,22 [0,10; 0,40]
	Fluvoxamin vs. Duloxetin	0,45 [0,21; 0,83]	0,44 [0,20; 0,86]	0,45 [0,20; 0,88]	0,44 [0,20; 0,83]
	TZA vs. Duloxetin	0,68 [0,43; 1,04]	0,68 [0,43; 1,03]	0,68 [0,43; 1,05]	0,68 [0,42; 1,02]
	Agomelatin vs. Duloxetin	0,27 [0,15; 0,44]	0,26 [0,15; 0,44]	0,27 [0,15; 0,45]	0,27 [0,15; 0,44]
	Trazodon vs. Duloxetin	0,76 [0,35; 1,44]	0,76 [0,37; 1,42]	0,76 [0,36; 1,42]	0,78 [0,36; 1,45]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	0,91 [0,66; 1,22]	0,90 [0,65; 1,22]	0,90 [0,65; 1,21]	0,91 [0,66; 1,23]
	Bupropion vs. Venlafaxin	0,52 [0,30; 0,83]	0,52 [0,31; 0,84]	0,52 [0,31; 0,83]	0,60 [0,37; 0,91]
	Fluoxetin vs. Venlafaxin	0,57 [0,46; 0,70]	0,57 [0,46; 0,69]	0,57 [0,46; 0,69]	0,57 [0,47; 0,69]
	Escitalopram vs. Venlafaxin	0,76 [0,30; 1,59]	0,77 [0,30; 1,62]	0,77 [0,31; 1,71]	0,67 [0,38; 1,09]
	Paroxetin vs. Venlafaxin	1,15 [0,83; 1,49]	1,15 [0,86; 1,51]	1,15 [0,87; 1,50]	1,16 [0,87; 1,49]
	Sertralin vs. Venlafaxin	0,32 [0,15; 0,57]	0,32 [0,15; 0,58]	0,31 [0,16; 0,57]	0,32 [0,16; 0,56]
	Fluvoxamin vs. Venlafaxin	0,65 [0,31; 1,18]	0,64 [0,29; 1,21]	0,64 [0,30; 1,20]	0,64 [0,31; 1,17]
	TZA vs. Venlafaxin	0,98 [0,68; 1,38]	0,97 [0,68; 1,37]	0,98 [0,68; 1,41]	0,99 [0,67; 1,36]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	0,39 [0,22; 0,61]	0,38 [0,23; 0,60]	0,39 [0,23; 0,61]	0,39 [0,23; 0,62]
	Trazodon vs. Venlafaxin	1,09 [0,53; 1,97]	1,10 [0,55; 1,98]	1,10 [0,54; 1,94]	1,13 [0,56; 2,00]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien),  
Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent)  
(Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Konsistent			
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 1 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 2 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse (mit Studien) <sup>a,b</sup> OR [95 %-CrI]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	0,59 [0,32; 0,99]	0,59 [0,32; 0,99]	0,59 [0,32; 1,00]	0,68 [0,38; 1,10]
	Fluoxetin vs. Mirtazapin	0,64 [0,45; 0,87]	0,65 [0,45; 0,89]	0,64 [0,45; 0,89]	0,64 [0,45; 0,89]
	Escitalopram vs. Mirtazapin	0,86 [0,31; 1,88]	0,87 [0,32; 1,93]	0,88 [0,32; 2,04]	0,76 [0,39; 1,34]
	Paroxetin vs. Mirtazapin	1,29 [0,93; 1,75]	1,30 [0,92; 1,77]	1,30 [0,91; 1,77]	1,30 [0,92; 1,78]
	Sertralin vs. Mirtazapin	0,36 [0,17; 0,64]	0,36 [0,17; 0,64]	0,35 [0,17; 0,64]	0,36 [0,17; 0,65]
	Fluvoxamin vs. Mirtazapin	0,71 [0,36; 1,26]	0,71 [0,35; 1,27]	0,72 [0,35; 1,29]	0,71 [0,36; 1,25]
	TZA vs. Mirtazapin	1,10 [0,67; 1,72]	1,11 [0,67; 1,70]	1,11 [0,68; 1,73]	1,11 [0,68; 1,69]
	Agomelatin vs. Mirtazapin	0,44 [0,24; 0,73]	0,43 [0,24; 0,72]	0,44 [0,24; 0,75]	0,44 [0,24; 0,75]
	Trazodon vs. Mirtazapin	1,23 [0,56; 2,37]	1,25 [0,58; 2,43]	1,25 [0,56; 2,35]	1,28 [0,59; 2,39]
Bupropion	Fluoxetin vs. Bupropion	1,16 [0,67; 1,95]	1,16 [0,66; 1,89]	1,16 [0,67; 1,85]	1,00 [0,60; 1,56]
	Escitalopram vs. Bupropion	1,55 [0,53; 3,57]	1,56 [0,51; 3,64]	1,57 [0,53; 3,87]	1,18 [0,56; 2,13]
	Paroxetin vs. Bupropion	2,35 [1,31; 3,90]	2,33 [1,30; 3,84]	2,33 [1,30; 3,79]	2,02 [1,18; 3,25]
	Sertralin vs. Bupropion	0,65 [0,25; 1,34]	0,64 [0,25; 1,33]	0,63 [0,26; 1,34]	0,56 [0,24; 1,09]
	Fluvoxamin vs. Bupropion	1,32 [0,51; 2,74]	1,29 [0,50; 2,67]	1,31 [0,51; 2,80]	1,13 [0,46; 2,33]
	TZA vs. Bupropion	1,99 [1,05; 3,43]	1,98 [1,01; 3,42]	1,99 [1,04; 3,46]	1,73 [0,93; 2,92]
	Agomelatin vs. Bupropion	0,80 [0,36; 1,48]	0,77 [0,36; 1,41]	0,79 [0,37; 1,46]	0,69 [0,33; 1,27]
	Trazodon vs. Bupropion	2,24 [0,89; 4,65]	2,22 [0,91; 4,50]	2,22 [0,90; 4,45]	1,98 [0,85; 3,99]
Fluoxetin	Escitalopram vs. Fluoxetin	1,35 [0,52; 2,91]	1,36 [0,51; 2,93]	1,37 [0,53; 3,13]	1,19 [0,64; 2,00]
	Paroxetin vs. Fluoxetin	2,04 [1,47; 2,75]	2,04 [1,46; 2,80]	2,04 [1,48; 2,77]	2,05 [1,46; 2,75]
	Sertralin vs. Fluoxetin	0,57 [0,26; 1,03]	0,56 [0,26; 1,05]	0,55 [0,27; 1,02]	0,57 [0,27; 1,01]
	Fluvoxamin vs. Fluoxetin	1,14 [0,53; 2,10]	1,13 [0,51; 2,17]	1,14 [0,52; 2,24]	1,14 [0,53; 2,11]
	TZA vs. Fluoxetin	1,73 [1,12; 2,58]	1,72 [1,13; 2,49]	1,74 [1,14; 2,57]	1,75 [1,12; 2,53]
	Agomelatin vs. Fluoxetin	0,69 [0,38; 1,10]	0,67 [0,39; 1,08]	0,69 [0,39; 1,13]	0,69 [0,40; 1,13]
	Trazodon vs. Fluoxetin	1,94 [0,93; 3,56]	1,94 [0,94; 3,57]	1,95 [0,92; 3,49]	2,01 [0,96; 3,72]
Escitalopram	Paroxetin vs. Escitalopram	1,81 [0,68; 3,98]	1,80 [0,68; 3,88]	1,81 [0,65; 3,88]	1,84 [1,01; 3,13]
	Sertralin vs. Escitalopram	0,51 [0,15; 1,33]	0,50 [0,15; 1,28]	0,49 [0,14; 1,20]	0,51 [0,21; 1,05]
	Fluvoxamin vs. Escitalopram	1,02 [0,29; 2,58]	0,99 [0,28; 2,57]	1,03 [0,26; 2,80]	1,03 [0,39; 2,20]
	TZA vs. Escitalopram	1,54 [0,56; 3,46]	1,52 [0,55; 3,41]	1,54 [0,54; 3,35]	1,57 [0,80; 2,81]
	Agomelatin vs. Escitalopram	0,62 [0,20; 1,46]	0,59 [0,20; 1,40]	0,61 [0,19; 1,41]	0,62 [0,29; 1,20]
	Trazodon vs. Escitalopram	1,71 [0,53; 4,25]	1,71 [0,52; 4,19]	1,73 [0,49; 4,23]	1,81 [0,72; 3,76]

(Fortsetzung)

Tabelle 21: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien),  
Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (konsistent)  
(Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Konsistent			
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 1 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 2 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse (mit Studien) <sup>a,b</sup> OR [95 %-CrI]
Paroxetin	Sertralin vs. Paroxetin	0,28 [0,13; 0,54]	0,28 [0,13; 0,53]	0,27 [0,13; 0,52]	0,28 [0,13; 0,50]
	Fluvoxamin vs. Paroxetin	0,57 [0,27; 1,05]	0,56 [0,26; 1,06]	0,57 [0,26; 1,12]	0,56 [0,26; 1,05]
	TZA vs. Paroxetin	0,87 [0,54; 1,42]	0,86 [0,55; 1,30]	0,87 [0,55; 1,31]	0,87 [0,54; 1,31]
	Agomelatin vs. Paroxetin	0,34 [0,19; 0,56]	0,33 [0,19; 0,55]	0,34 [0,19; 0,56]	0,34 [0,19; 0,57]
	Trazodon vs. Paroxetin	0,97 [0,44; 1,81]	0,97 [0,46; 1,80]	0,97 [0,46; 1,79]	0,99 [0,47; 1,83]
Sertralin	Fluvoxamin vs. Sertralin	2,24 [0,84; 4,98]	2,22 [0,79; 4,84]	2,31 [0,81; 5,43]	2,20 [0,84; 4,84]
	TZA vs. Sertralin	3,41 [1,52; 6,76]	3,45 [1,50; 7,05]	3,53 [1,56; 7,15]	3,41 [1,57; 6,60]
	Agomelatin vs. Sertralin	1,36 [0,56; 2,88]	1,34 [0,54; 2,77]	1,39 [0,56; 2,82]	1,36 [0,57; 2,82]
	Trazodon vs. Sertralin	3,84 [1,33; 8,77]	3,89 [1,34; 8,68]	3,94 [1,42; 8,69]	3,91 [1,45; 8,68]
Fluvoxamin	TZA vs. Fluvoxamin	1,71 [0,75; 3,46]	1,74 [0,75; 3,56]	1,74 [0,72; 3,51]	1,72 [0,75; 3,36]
	Agomelatin vs. Fluvoxamin	0,68 [0,27; 1,41]	0,67 [0,27; 1,45]	0,69 [0,25; 1,48]	0,68 [0,28; 1,44]
	Trazodon vs. Fluvoxamin	1,91 [0,66; 4,36]	1,95 [0,67; 4,52]	1,94 [0,68; 4,46]	1,97 [0,71; 4,35]
TZA	Agomelatin vs. TZA	0,41 [0,21; 0,69]	0,40 [0,21; 0,70]	0,41 [0,21; 0,72]	0,41 [0,21; 0,72]
	Trazodon vs. TZA	1,16 [0,51; 2,23]	1,16 [0,54; 2,17]	1,15 [0,55; 2,15]	1,18 [0,55; 2,22]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin	2,97 [1,25; 6,03]	3,07 [1,28; 6,29]	3,01 [1,19; 6,08]	3,08 [1,28; 6,34]

a: Anhang H beinhaltet Angaben zur Modellspezifikation für diesen Endpunkt.  
b: Diese Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Hauptergebnis aufgrund Heterogenität ausgeschlossenen Studien zum Vergleich Duloxetin – Escitalopram.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 22: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien)

	Wirkstoffvergleiche	Alle Studien			
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 1 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 2 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse (mit Studien) <sup>a,b</sup> OR [95 %-CrI]
	DIC	197,18	195,86	195,97	199,35
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	2,89 [2,16; 3,80]	2,90 [2,15; 3,82]	2,90 [2,15; 3,83]	2,98 [2,21; 3,91]
	Venlafaxin vs. Placebo	2,28 [1,87; 2,79]	2,29 [1,87; 2,79]	2,29 [1,87; 2,80]	2,28 [1,85; 2,79]
	Mirtazapin vs. Placebo	2,23 [1,53; 3,16]	2,23 [1,53; 3,16]	2,23 [1,52; 3,19]	2,24 [1,51; 3,19]
	Bupropion vs. Placebo	1,33 [0,79; 2,05]	1,31 [0,78; 2,08]	1,32 [0,78; 2,08]	1,31 [0,78; 2,08]
	Fluoxetin vs. Placebo	1,41 [1,08; 1,82]	1,42 [1,09; 1,83]	1,42 [1,08; 1,83]	1,41 [1,08; 1,81]
	Escitalopram vs. Placebo	1,81 [0,60; 4,22]	1,83 [0,60; 4,29]	1,82 [0,59; 4,26]	1,27 [0,67; 2,17]
	Paroxetin vs. Placebo	2,40 [1,76; 3,17]	2,40 [1,76; 3,17]	2,40 [1,76; 3,19]	2,42 [1,76; 3,20]
	Sertralin vs. Placebo	1,40 [0,81; 2,23]	1,40 [0,80; 2,22]	1,39 [0,80; 2,23]	1,39 [0,79; 2,21]
	Fluvoxamin vs. Placebo	1,62 [0,68; 3,22]	1,58 [0,68; 3,16]	1,60 [0,68; 3,23]	1,61 [0,68; 3,19]
	TZA vs. Placebo	2,50 [1,62; 3,68]	2,50 [1,62; 3,68]	2,51 [1,61; 3,70]	2,48 [1,61; 3,68]
	Agomelatin vs. Placebo	0,89 [0,50; 1,47]	0,90 [0,50; 1,49]	0,90 [0,50; 1,49]	0,90 [0,49; 1,47]
	Trazodon vs. Placebo	2,60 [1,19; 4,96]	2,63 [1,19; 5,08]	2,62 [1,18; 5,05]	2,60 [1,17; 5,04]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	0,80 [0,59; 1,07]	0,81 [0,59; 1,08]	0,80 [0,59; 1,08]	0,78 [0,57; 1,04]
	Mirtazapin vs. Duloxetin	0,78 [0,50; 1,17]	0,78 [0,50; 1,18]	0,78 [0,50; 1,19]	0,77 [0,49; 1,15]
	Bupropion vs. Duloxetin	0,47 [0,26; 0,76]	0,46 [0,26; 0,78]	0,46 [0,25; 0,78]	0,45 [0,25; 0,76]
	Fluoxetin vs. Duloxetin	0,50 [0,35; 0,69]	0,50 [0,35; 0,70]	0,50 [0,34; 0,70]	0,48 [0,34; 0,67]
	Escitalopram vs. Duloxetin	0,64 [0,20; 1,51]	0,64 [0,20; 1,54]	0,64 [0,20; 1,53]	0,43 [0,23; 0,73]
	Paroxetin vs. Duloxetin	0,84 [0,59; 1,15]	0,84 [0,59; 1,16]	0,84 [0,59; 1,16]	0,82 [0,58; 1,13]
	Sertralin vs. Duloxetin	0,49 [0,27; 0,82]	0,49 [0,27; 0,82]	0,49 [0,27; 0,81]	0,47 [0,26; 0,79]
	Fluvoxamin vs. Duloxetin	0,57 [0,23; 1,14]	0,56 [0,23; 1,14]	0,56 [0,23; 1,17]	0,55 [0,22; 1,12]
	TZA vs. Duloxetin	0,88 [0,53; 1,36]	0,88 [0,53; 1,37]	0,88 [0,53; 1,38]	0,85 [0,51; 1,34]
	Agomelatin vs. Duloxetin	0,31 [0,17; 0,54]	0,32 [0,17; 0,55]	0,32 [0,16; 0,55]	0,31 [0,16; 0,53]
	Trazodon vs. Duloxetin	0,92 [0,40; 1,82]	0,93 [0,40; 1,85]	0,92 [0,40; 1,85]	0,89 [0,38; 1,79]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	0,98 [0,68; 1,36]	0,98 [0,68; 1,37]	0,98 [0,68; 1,37]	0,99 [0,68; 1,39]
	Bupropion vs. Venlafaxin	0,59 [0,34; 0,91]	0,58 [0,34; 0,92]	0,58 [0,34; 0,92]	0,58 [0,34; 0,93]
	Fluoxetin vs. Venlafaxin	0,62 [0,49; 0,77]	0,62 [0,49; 0,77]	0,62 [0,49; 0,77]	0,62 [0,49; 0,77]
	Escitalopram vs. Venlafaxin	0,79 [0,27; 1,82]	0,80 [0,27; 1,84]	0,80 [0,26; 1,83]	0,56 [0,30; 0,96]
	Paroxetin vs. Venlafaxin	1,06 [0,77; 1,40]	1,05 [0,77; 1,40]	1,05 [0,77; 1,40]	1,06 [0,78; 1,42]
	Sertralin vs. Venlafaxin	0,62 [0,36; 0,96]	0,61 [0,36; 0,95]	0,61 [0,36; 0,95]	0,61 [0,36; 0,95]
	Fluvoxamin vs. Venlafaxin	0,71 [0,30; 1,42]	0,69 [0,30; 1,37]	0,70 [0,30; 1,40]	0,71 [0,30; 1,39]
	TZA vs. Venlafaxin	1,10 [0,74; 1,56]	1,09 [0,74; 1,55]	1,09 [0,73; 1,56]	1,09 [0,74; 1,57]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	0,39 [0,22; 0,64]	0,40 [0,22; 0,65]	0,39 [0,22; 0,65]	0,39 [0,22; 0,65]
	Trazodon vs. Venlafaxin	1,15 [0,53; 2,17]	1,15 [0,53; 2,20]	1,15 [0,52; 2,20]	1,14 [0,52; 2,20]

(Fortsetzung)

Tabelle 22: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien),  
Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien)  
(Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Alle Studien			
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 1 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 2 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse (mit Studien) <sup>a,b</sup> OR [95 %-CrI]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin	0,62 [0,32; 1,04]	0,61 [0,32; 1,05]	0,61 [0,32; 1,06]	0,61 [0,32; 1,06]
	Fluoxetin vs. Mirtazapin	0,65 [0,44; 0,93]	0,65 [0,44; 0,93]	0,65 [0,44; 0,93]	0,65 [0,43; 0,93]
	Escitalopram vs. Mirtazapin	0,83 [0,26; 2,02]	0,84 [0,26; 2,04]	0,84 [0,26; 2,02]	0,58 [0,28; 1,06]
	Paroxetin vs. Mirtazapin	1,10 [0,74; 1,55]	1,10 [0,74; 1,56]	1,10 [0,73; 1,57]	1,10 [0,74; 1,58]
	Sertralin vs. Mirtazapin	0,64 [0,35; 1,06]	0,64 [0,35; 1,05]	0,64 [0,35; 1,05]	0,63 [0,34; 1,04]
	Fluvoxamin vs. Mirtazapin	0,73 [0,33; 1,36]	0,71 [0,33; 1,35]	0,72 [0,33; 1,37]	0,72 [0,33; 1,35]
	TZA vs. Mirtazapin	1,15 [0,67; 1,84]	1,15 [0,67; 1,84]	1,16 [0,67; 1,85]	1,14 [0,66; 1,83]
	Agomelatin vs. Mirtazapin	0,41 [0,21; 0,73]	0,42 [0,21; 0,74]	0,42 [0,21; 0,74]	0,41 [0,21; 0,74]
	Trazodon vs. Mirtazapin	1,20 [0,51; 2,42]	1,21 [0,51; 2,44]	1,21 [0,50; 2,45]	1,20 [0,49; 2,45]
Bupropion	Fluoxetin vs. Bupropion	1,13 [0,65; 1,87]	1,15 [0,64; 1,89]	1,14 [0,64; 1,89]	1,14 [0,64; 1,89]
	Escitalopram vs. Bupropion	1,44 [0,43; 3,66]	1,47 [0,42; 3,73]	1,47 [0,42; 3,68]	1,03 [0,44; 2,02]
	Paroxetin vs. Bupropion	1,92 [1,07; 3,22]	1,94 [1,06; 3,23]	1,94 [1,05; 3,25]	1,95 [1,06; 3,29]
	Sertralin vs. Bupropion	1,12 [0,53; 2,09]	1,13 [0,52; 2,09]	1,12 [0,52; 2,11]	1,12 [0,52; 2,09]
	Fluvoxamin vs. Bupropion	1,29 [0,47; 2,85]	1,28 [0,47; 2,84]	1,29 [0,47; 2,87]	1,30 [0,47; 2,87]
	TZA vs. Bupropion	1,99 [1,04; 3,54]	2,01 [1,02; 3,56]	2,02 [1,03; 3,58]	2,01 [1,03; 3,57]
	Agomelatin vs. Bupropion	0,71 [0,33; 1,37]	0,73 [0,33; 1,40]	0,73 [0,33; 1,40]	0,72 [0,33; 1,39]
	Trazodon vs. Bupropion	2,08 [0,81; 4,48]	2,12 [0,82; 4,58]	2,11 [0,81; 4,51]	2,10 [0,80; 4,54]
Fluoxetin	Escitalopram vs. Fluoxetin	1,29 [0,43; 3,04]	1,30 [0,42; 3,06]	1,30 [0,42; 3,04]	0,91 [0,46; 1,60]
	Paroxetin vs. Fluoxetin	1,73 [1,19; 2,38]	1,72 [1,19; 2,39]	1,72 [1,19; 2,39]	1,73 [1,20; 2,41]
	Sertralin vs. Fluoxetin	1,00 [0,56; 1,62]	1,00 [0,56; 1,60]	0,99 [0,56; 1,60]	0,99 [0,56; 1,60]
	Fluvoxamin vs. Fluoxetin	1,16 [0,48; 2,31]	1,13 [0,48; 2,27]	1,14 [0,48; 2,32]	1,15 [0,48; 2,29]
	TZA vs. Fluoxetin	1,79 [1,13; 2,67]	1,78 [1,12; 2,67]	1,79 [1,12; 2,69]	1,78 [1,13; 2,68]
	Agomelatin vs. Fluoxetin	0,64 [0,35; 1,07]	0,65 [0,35; 1,08]	0,64 [0,34; 1,09]	0,64 [0,35; 1,08]
	Trazodon vs. Fluoxetin	1,87 [0,83; 3,63]	1,88 [0,83; 3,67]	1,87 [0,83; 3,66]	1,86 [0,81; 3,66]
Escitalopram	Paroxetin vs. Escitalopram	1,70 [0,55; 4,03]	1,68 [0,54; 4,08]	1,69 [0,54; 4,14]	2,07 [1,06; 3,69]
	Sertralin vs. Escitalopram	0,98 [0,29; 2,46]	0,97 [0,28; 2,46]	0,97 [0,28; 2,46]	1,19 [0,52; 2,34]
	Fluvoxamin vs. Escitalopram	1,14 [0,27; 3,16]	1,11 [0,27; 3,13]	1,13 [0,27; 3,22]	1,38 [0,47; 3,20]
	TZA vs. Escitalopram	1,76 [0,55; 4,26]	1,74 [0,54; 4,26]	1,76 [0,54; 4,35]	2,13 [1,01; 4,04]
	Agomelatin vs. Escitalopram	0,62 [0,18; 1,60]	0,63 [0,18; 1,66]	0,63 [0,18; 1,66]	0,77 [0,33; 1,57]
	Trazodon vs. Escitalopram	1,82 [0,46; 4,94]	1,84 [0,46; 5,11]	1,84 [0,46; 5,11]	2,23 [0,80; 5,10]

(Fortsetzung)



Tabelle 22: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien), Sensitivitätsanalyse 1, 2 und 3 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme (alle Studien) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Alle Studien			
		MTC <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 1 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse a priori Set 2 <sup>a</sup> OR [95 %-CrI]	Sensitivitäts- analyse (mit Studien) <sup>a,b</sup> OR [95 %-CrI]
Paroxetin	Sertralin vs. Paroxetin	0,59 [0,33; 0,98]	0,59 [0,33; 0,97]	0,59 [0,33; 0,98]	0,58 [0,32; 0,97]
	Fluvoxamin vs. Paroxetin	0,68 [0,29; 1,35]	0,67 [0,29; 1,35]	0,68 [0,29; 1,38]	0,67 [0,28; 1,35]
	TZA vs. Paroxetin	1,06 [0,65; 1,66]	1,06 [0,64; 1,66]	1,06 [0,64; 1,66]	1,05 [0,64; 1,65]
	Agomelatin vs. Paroxetin	0,38 [0,20; 0,65]	0,38 [0,20; 0,65]	0,38 [0,20; 0,66]	0,38 [0,20; 0,65]
	Trazodon vs. Paroxetin	1,10 [0,48; 2,20]	1,12 [0,48; 2,22]	1,11 [0,48; 2,23]	1,10 [0,47; 2,21]
Sertralin	Fluvoxamin vs. Sertralin	1,22 [0,46; 2,65]	1,20 [0,46; 2,64]	1,22 [0,46; 2,69]	1,23 [0,46; 2,67]
	TZA vs. Sertralin	1,90 [0,99; 3,37]	1,90 [1,00; 3,37]	1,91 [0,99; 3,39]	1,91 [1,00; 3,41]
	Agomelatin vs. Sertralin	0,68 [0,31; 1,32]	0,69 [0,32; 1,34]	0,69 [0,31; 1,34]	0,69 [0,31; 1,34]
	Trazodon vs. Sertralin	1,98 [0,78; 4,30]	2,00 [0,77; 4,34]	2,00 [0,77; 4,34]	2,00 [0,76; 4,37]
Fluvoxamin	TZA vs. Fluvoxamin	1,80 [0,72; 3,84]	1,82 [0,72; 3,83]	1,81 [0,71; 3,84]	1,80 [0,71; 3,86]
	Agomelatin vs. Fluvoxamin	0,64 [0,23; 1,46]	0,66 [0,23; 1,47]	0,65 [0,23; 1,47]	0,65 [0,23; 1,49]
	Trazodon vs. Fluvoxamin	1,88 [0,58; 4,63]	1,92 [0,60; 4,62]	1,90 [0,58; 4,69]	1,88 [0,57; 4,72]
TZA	Agomelatin vs. TZA	0,37 [0,18; 0,67]	0,38 [0,18; 0,68]	0,37 [0,18; 0,68]	0,37 [0,18; 0,68]
	Trazodon vs. TZA	1,08 [0,46; 2,17]	1,09 [0,46; 2,19]	1,08 [0,46; 2,17]	1,08 [0,46; 2,19]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin	3,16 [1,17; 6,95]	3,13 [1,18; 6,89]	3,14 [1,16; 6,94]	3,12 [1,15; 6,88]

a: Anhang H beinhaltet Angaben zur Modellspezifikation für diesen Endpunkt.  
b: Diese Sensitivitätsanalyse berücksichtigt die im Hauptergebnis aufgrund Heterogenität ausgeschlossenen Studien zum Vergleich Duloxetin – Escitalopram.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen blieben die Devianzinformationskriterien (DIC) der konsistenten Netzwerke einander sehr ähnlich. Dasselbe galt für die Netzwerke basierend auf allen Studien.

### Sensitivitätsanalyse mit Berücksichtigung der Studien zum Duloxetin – Escitalopram Vergleich (a priori Set 3)

Wie in Abschnitt D.4.3.2 beschrieben wurde für diesen Endpunkt eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der 2 Studien zum direkten Vergleich von Duloxetin und Escitalopram auf MTC-Ebene gerechnet. Wie beschrieben ergab sich diese Notwendigkeit aufgrund nicht durch Effektmodifikatoren erklärbarer Heterogenität zwischen

diesen Studien. Die Ergebnisse der Meta-Analyse sind in Tabelle 52 des Berichts zu A05-20A dargestellt.

Unter Ausschluss der Studien Kahn 2007 und Nierenberg 2007 (Hauptergebnis, Tabelle 20) war das Ergebnis für den Wirkstoffvergleich von Duloxetin und Escitalopram nicht statistisch signifikant (OR 0,53; 95 %-CrI [0,19; 1,16]). Im Vergleich zum Ergebnis des direkten Vergleichs der beiden Studien (OR 0,36; 95 %-KI [0,08; 1,52]) lag das konsistente MTC-Ergebnis aus der Sensitivitätsanalyse etwas niedriger als das der Hauptanalyse (OR 0,46; 95 %-CrI [0,26; 0,72]). Das konsistente MTC-Ergebnis unter Berücksichtigung beider Studien war für diesen Vergleich statistisch signifikant. Obschon sowohl der direkte Effektschätzer als auch das Hauptergebnis der Hauptanalyse breitere, den Nulleffekt enthaltene Intervalle aufwiesen, kam es zu keiner erheblichen Änderung der Effektgröße und die CrI überlappten.

### **Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen**

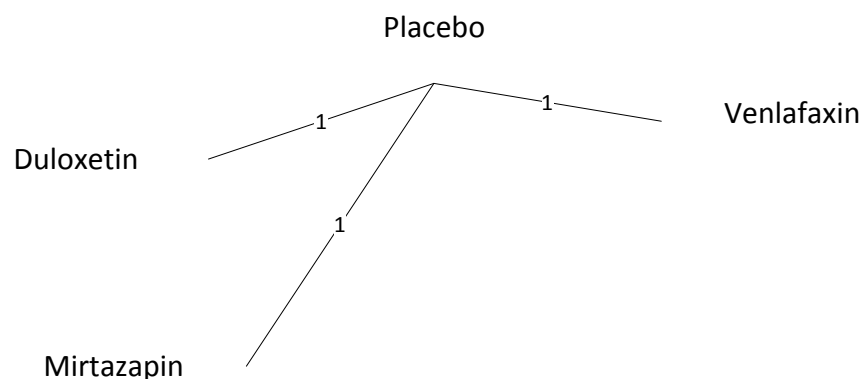
Die durch den Abgleich der Ergebnisse des konsistenten Netzwerks der Hauptanalyse mit den Ergebnissen des konsistenten Netzwerks der Sensitivitätsanalysen beobachteten Änderungen wurden nicht als generelle Einschränkung der Robustheit der Hauptergebnisse bewertet. Das Gleiche galt für die beobachteten Änderungen der Ergebnisse der Hauptanalyse basierend auf allen Studien (nicht konsistentes Netzwerk) mit den entsprechenden Ergebnissen der Sensitivitätsanalysen.

Ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis haben, wird endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht.

## **5.3.5 Ergebnisse zum Rückfall**

### **5.3.5.1 Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich**

Für den Endpunkt Rückfall konnten 3 placebokontrollierte Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen (jeweils eine zu Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin) für diesen Endpunkt eingeschlossen werden. Das Netzwerk war daher sternförmig (siehe Abbildung 5 zur Veranschaulichung). Dementsprechend wurde als Vorgehen zur Datensynthese der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher gewählt. Eine Konsistenzprüfung war nicht möglich, da diese eine geschlossene Schleife im Netzwerk erfordert hätte. Siehe hierzu auch die Methoden der Informationssynthese und -analyse in Abschnitt 5.1.7; Abschnitt 5.3.5.2 stellt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs dar.



Zahlen geben die Anzahl der direkt vergleichenden Studien für den Wirkstoffvergleich an.

Abbildung 5: Netzwerk zum Endpunkt Rückfall

### 5.3.5.2 Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher. Zum Abgleich ist ebenfalls das Ergebnis der jeweiligen direkten Vergleiche abgebildet.

Tabelle 23: Rückfall, Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher OR [95 %-KI]
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1	0,53 [0,30; 0,95]	
	Venlafaxin vs. Placebo	1	0,42 [0,26; 0,68]	
	Mirtazapin vs. Placebo	1	0,33 [0,16; 0,68]	
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,79 [0,37; 1,69]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,63 [0,25; 1,58]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin			0,79 [0,33; 1,89]

KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Die errechneten indirekten Effektschätzer zwischen Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin waren relativ vergleichbar, die moderate Streuung enthielt jeweils den Nulleffekt.

### 5.3.5.3 Sensitivitätsanalysen

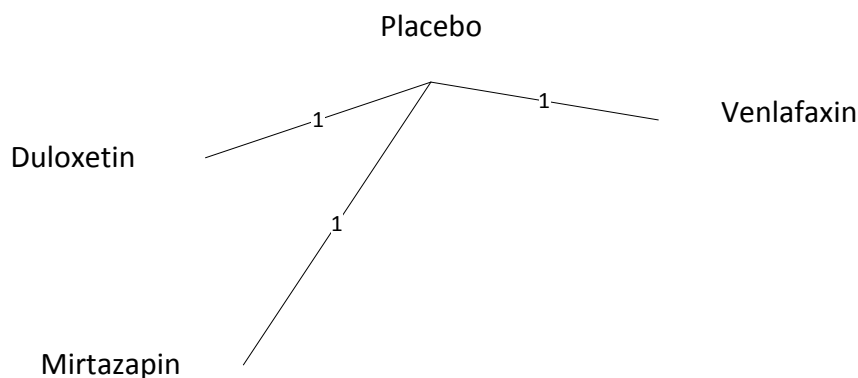
Die Ergebnisse zum Endpunkt Rückfall wurden insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert. Auf der Ebene

der Nutzenbewertung war diese Schlussfolgerung auch nicht mit einer standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Zu gegebenenfalls im Rahmen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigten Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 6.1.7.3.

### 5.3.6 Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)

#### 5.3.6.1 Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich

Insgesamt wurden 3 placebokontrollierte Studien (jeweils eine zu Duloxetin, Venlafaxin und Mirtazapin) in das endpunktspezifische Netzwerk eingeschlossen. Das Netzwerk war sternförmig (siehe Abbildung 6 zur Veranschaulichung). Es wurde eine Datensynthese nach Bucher vorgenommen. Eine Konsistenzprüfung war nicht möglich, da diese eine geschlossene Schleife im Netzwerk erfordert hätte. Siehe hierzu auch die Methoden der Informationssynthese und -analyse in Abschnitt 5.1.7.3. In Abschnitt 5.3.6.2 werden die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt.



Zahlen geben die Anzahl der direkt vergleichenden Studien für den Wirkstoffvergleich an.

Abbildung 6: Netzwerk zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)

#### 5.3.6.2 Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher. Zum Abgleich ist ebenfalls das Ergebnis der jeweiligen direkten Vergleiche abgebildet.

Tabelle 24: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“  
(Rückfallpräventionsstudien), Ergebnisse: direkter Vergleich; adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher OR [95 %-KI]
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	1	1,05 [0,30; 3,70]	
	Venlafaxin vs. Placebo	1	0,91 [0,45; 1,84]	
	Mirtazapin vs. Placebo	1	5,08 [1,06; 24,30]	
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,87 [0,21; 3,70]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			4,86 [0,65; 36,29]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin			5,57 [1,00; 30,99] <sup>a</sup>

a: Der genaue Wert des unteren KI des Ergebnisses des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher ist 1,001499, und somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.  
KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

Die indirekten Effektschätzer zum Vergleich der aktiven Substanzen Venlafaxin, Duloxetin und Mirtazapin unterschieden sich erheblich, und die KI waren bei 2 Vergleichen (Mirtazapin vs. Duloxetin, Mirtazapin vs. Venlafaxin) sehr breit. Dies ist auf das breite KI im direkten Vergleich von Mirtazapin und Placebo zurückzuführen (OR 5,08; 95 %-KI [1,06; 24,3]). Bis auf den Vergleich von Mirtazapin und Venlafaxin (OR 5,57; 95 %-KI [1,001499; 30,99]) war keines der nur über den indirekten Vergleich erzielten Ergebnisse statistisch signifikant.

### 5.3.6.3 Sensitivitätsanalysen

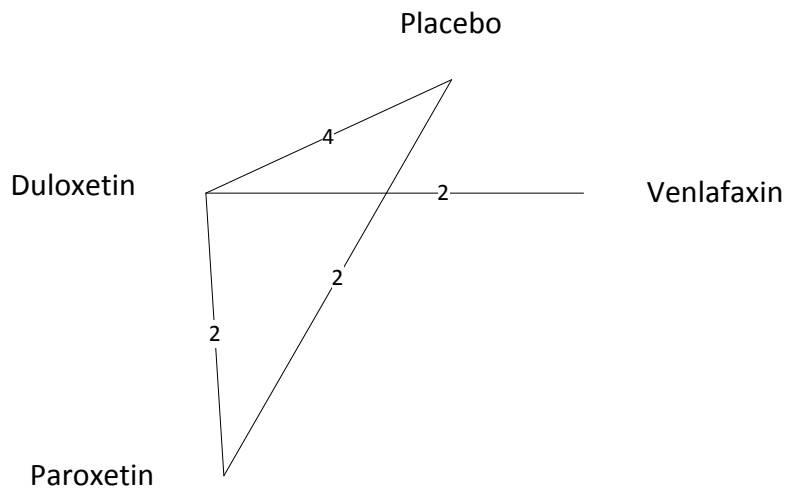
Die beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudie) wurden insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert. Auf Ebene der Nutzenbewertung war diese Schlussfolgerung auch nicht mit einer standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Zu gegebenenfalls im Rahmen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigten Sensitivitätsanalysen siehe Abschnitt 6.1.7.3.

## 5.3.7 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand der QLDS)

### 5.3.7.1 Netzwerk für den adjustierten indirekten Vergleich

Für den einzigen stetigen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, der anhand der Quality of Life in Depression Scale (QLDS) operationalisiert wurde, bildeten 3 Wirkstoffe plus Placebo das Netzwerk, sodass 6 paarweise Wirkstoffvergleiche möglich gewesen wären.

Zu 4 dieser möglichen Wirkstoffvergleiche lagen Ergebnisse aus 6 direkt vergleichenden Studien vor. Davon waren 4 2-armige und 2 3-armige Studien, sodass 10 paarweise Vergleiche aus direkt vergleichenden Studien berücksichtigt werden konnten. Siehe Abbildung 7 zur Veranschaulichung des Netzwerks.



Zahlen geben die Anzahl der direkt vergleichenden Studien für den Wirkstoffvergleich an.

Abbildung 7: Netzwerk zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der QLDS)

Für diesen Endpunkt wurde eine MTC Meta-Analyse gerechnet, anhand derer die Konsistenzprüfung durchgeführt wurde. Es war kein Studienausschluss aufgrund des Inkonsistenz-Kriteriums notwendig.

### 5.3.7.2 Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (hier eine MTC Meta-Analyse) zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS). Die Konsistenzprüfung ergab, dass das Netzwerk basierend auf allen Studien bereits konsistent war und somit keine Studien ausgeschlossen werden mussten. Daher stellt das Ergebnis aus dem Studienpool aller Studien das Hauptergebnis dar. Ebenfalls abgebildet sind die direkten Vergleiche, sofern vorhanden, welche genutzt wurden, um die Hauptergebnisse der MTC Meta-Analyse auf Auffälligkeiten zu untersuchen.

Tabelle 25: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Ergebnisse: direkter Vergleich; MTC (alle Studien / konsistent)

	<b>Wirkstoffvergleiche</b>	<b>Studien</b>	<b>Direkter Vergleich MD [95 %-KI]</b>	<b>MTC<sup>a</sup> Alle Studien, konsistent (Hauptergebnis) MD [95 %-CrI]</b>
	DIC			11,98
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	4	-3,08 [-4,40; -1,76]	-3,06 [-4,90; -1,22]
	Venlafaxin vs. Placebo			-4,62 [-7,47; -1,75]
	Paroxetin vs. Placebo	2	-2,65 [-4,58; -0,72]	-2,92 [-5,42; -0,41]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	-1,60 [-2,85; -0,34]	-1,56 [-3,75; 0,68]
	Paroxetin vs. Duloxetin	2	-0,17 [-2,12; 1,77]	0,14 [-2,31; 2,64]
Venlafaxin	Paroxetin vs. Venlafaxin			1,70 [-1,61; 5,05]

Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität.  
a: Anhang I enthält Angaben zur Modellspezifikation der A-priori-Verteilungen.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konvidenzintervall, MD: Mittelwertdifferenz,  
MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale

### Hauptergebnis vs. direkten Schätzer

Im Vergleich von Hauptergebnis und direktem Schätzer ergaben sich 2 relevante Situationen:

- Es gab einen Unterschied der Effektrichtung, jedoch bei jeweils nicht statistisch signifikanten Resultaten und überlappenden CrI (Vergleich Paroxetin vs. Duloxetin).
- In einem Vergleich unterschied sich die statistische Signifikanz (zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ). Das Hauptergebnis – verglichen mit dem statistisch signifikanten direkten Effektschätzer – war nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Beide Schätzer waren im CrI des jeweils anderen Effekts enthalten und unterschieden sich nur wenig (Venlafaxin vs. Duloxetin). Direkte Effektschätzer, die in den CrI des Hauptergebnisses enthalten waren, wurden nicht als widersprüchlich zum Hauptergebnis bewertet.

Es gab keine Änderung der Effektgröße (erhebliche Effektgrößenänderung um Faktor > 2).

Die beschriebenen Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurden insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert. Diese Schlussfolgerung war jedoch mit der standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Die Notwendigkeit dieser Sensitivitätsanalysen ergab sich:

- 1) aus den oben beschriebenen Ergebnissen der MTC Meta-Analyse, welche insbesondere Abweichungen von den als ergebnissicher einzustufenden direkten Vergleichen beinhalten,
- 2) aus der Verwendung der Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung, da der Einfluss von gegebenenfalls ergebnisunsicheren Effekten erst in der Darstellung einer konkreten Effizienzgrenze erkennbar wird.

Daher werden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) die im Folgenden beschriebenen Sensitivitätsanalysen als Szenarioanalysen in der Kosten-Nutzen-Bewertung umgesetzt.

### **5.3.7.3 Sensitivitätsanalysen**

Die Robustheit der Wahl der A-priori-Verteilungen im MTC-Modell wurde durch Sensitivitätsanalysen auf der Nutzenebene geprüft. Das Vorgehen hierzu ist in Abschnitt 5.1.7.4 beschrieben. Für die Berücksichtigung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ergeben sich folgende Sensitivitätsanalysen über die MTC-Hauptergebnisse (Tabelle 25) hinaus:

- Direkte Vergleiche (Tabelle 25),
- MTC-Ergebnisse der alternativen A-priori-Verteilungsannahmen (Tabelle 26).



Tabelle 26: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), Sensitivitätsanalysen 1 und 2 mit veränderten A-priori-Verteilungsannahmen

	<b>Wirkstoff- vergleiche</b>	<b>Studien</b>	<b>MTC MD [95 %-CrI] Hauptergebnis (konsistent)</b>	<b>Sensitivitätsanalyse a priori Set 1<sup>a</sup> MD [95 %-CrI] Alle Studien / konsistent</b>	<b>Sensitivitätsanalyse a priori Set 2<sup>a</sup> MD [95 %-CrI] Alle Studien / konsistent</b>
	DIC		11,98	12,61	12,70
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	4	-3,06 [-4,90; -1,22]	-3,05 [-6,31; 0,37]	-3,02 [-6,57; 0,82]
	Venlafaxin vs. Placebo		-4,62 [-7,47; -1,75]	-4,58 [-10,17; 1,44]	-4,70 [-11,35; 1,64]
	Paroxetin vs. Placebo	2	-2,92 [-5,42; -0,41]	-2,92 [-7,38; 1,51]	-2,83 [-7,52; 2,11]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	-1,56 [-3,75; 0,68]	-1,53 [-5,96; 3,25]	-1,68 [-7,03; 3,21]
	Paroxetin vs. Duloxetin	2	0,14 [-2,31; 2,64]	0,13 [-4,40; 4,53]	0,19 [-4,83; 5,04]
Venlafaxin	Paroxetin vs. Venlafaxin		1,70 [-1,61; 5,05]	1,66 [-5,16; 7,88]	1,87 [-5,05; 9,08]

Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität.  
a: Anhang I enthält Angaben zur Modellspezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalysen.  
CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, MD: Mittelwertdifferenz, MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale

Die MTC Meta-Analyse auf Basis aller Studien erbrachte keine Hinweise auf inkonsistente Daten (weshalb kein weiterer Abgleich zwischen dem Hauptergebnis und einem nicht konsistenten Ergebnis notwendig wurde). Die CrI wurden insgesamt breiter, der Einfluss auf den Effektschätzer war jedoch gering. Im Vergleich des Hauptergebnisses und der Sensitivitätsanalysen blieben die Devianzinformationskriterien (DIC) einander sehr ähnlich. Die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse beobachteten Änderungen wurden nicht als generelle Einschränkung der Robustheit der Hauptergebnisse bewertet.

Wie bereits erwähnt, sind Auswirkungen auf den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis erst endpunktbezogen in Szenarioanalysen zu den Effizienzgrenzen (siehe Abschnitt 6.8.3) erkennbar.

### 5.3.8 Ergebnisse zu Rezidiven

Da es zum Endpunkt Rezidive lediglich einen Vergleich gab, der bereits durch die vorgeschaltete Nutzenbewertung evaluiert wurde, konnte in der Kosten-Nutzen-Bewertung der Endpunkt Rezidiv nicht herangezogen werden für die Effizienzgrenzenberechnung (siehe Abschnitt 4.2.2). Daher wurde ebenfalls auf eine nähere Nutzenbewertung verzichtet. Die

Daten zu diesem Endpunkt sind in den folgenden Abschnitten der vorgeschalteten Nutzenbewertungen zu finden:

Tabelle 27: Rezidive / Rezidivprophylaxestudien (vorgeschaltete Nutzenbewertungen)

Substanz / Vergleich	Abschlussbericht	Abschnitt	Seite
Duloxetin	A05-20A [2]	n. b. <sup>b</sup>	-
Venlafaxin	A05-20A [2]	5.3.2.4	417
Venlafaxin / Duloxetin	A05-20A [2]	n. b. <sup>b</sup>	-
Reboxetin <sup>a</sup>	A05-20C [1]	n. b. <sup>c</sup>	-
Mirtazapin	A05-20C [1]	n. b. <sup>c</sup>	-
Bupropion	A05-20C [1]	n. b. <sup>c</sup>	-

a: Reboxetin ist hier aufgeführt, da die Placebo / Aktivsubstanzvergleiche bei mehrarmigen Reboxetinstudien der Vollständigkeit halber mit in die Meta-Analysen aufgenommen wurden.  
b: Aufgrund der für Deutschland geltenden Zulassung wurden keine Daten zur Rezidivprophylaxe in Zusammenhang mit Duloxetin im Abschlussbericht A05-20A berücksichtigt.  
c: Die in den Abschlussbericht A05-20C eingeschlossenen Studien berichteten keine Daten zur Rezidivprophylaxe.  
n. b.: nicht berichtet

#### 5.4 Zusammenfassung der Nutzenbewertung für die Kosten-Nutzen-Bewertung

Auf Grundlage der oben dargestellten Ergebnisse inklusive der dazu durchgeführten Sensitivitätsanalysen stellen die Schätzer aus der MTC Meta-Analyse des konsistenten Studienpools eine adäquate Datengrundlage für die Nutzung in der Kosten-Nutzen-Bewertung dar. Die Auswirkungen der noch offenen Unsicherheit auf Basis der Sensitivitätsanalysen werden in der Kosten-Nutzen-Bewertung explorativ in Szenarioanalysen (siehe Abschnitt 6.8.3) untersucht.

## 6 Kosten-Nutzen-Bewertung

Grundlage der Kosten-Nutzen-Bewertung waren auf der Nutzenseite die Ergebnisse der vom IQWiG bereits durchgeführten Nutzenbewertungen, die in den Abschlussberichten A05-20A [2] und A05-20C [1] veröffentlicht wurden.

Darüber hinaus erfolgte bei der Erstellung dieses Berichts:

- eine Aktualisierung und Ergänzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung, um die Effizienzgrenzen möglichst über alle versorgungsrelevanten medikamentösen Behandlungsalternativen und unter Zugrundelegung aktueller Daten erstellen zu können (siehe Kapitel 5),
- eine Bestimmung der Kosten, die mit den jeweiligen medikamentösen Interventionen und der Erkrankung verbunden sind (siehe Kapitel 6, insbesondere Abschnitt 6.4),
- eine Zusammenführung der Daten zum Nutzen und zu den Kosten im Rahmen eines entscheidungsanalytischen Modells (siehe Kapitel 6, insbesondere Abschnitt 6.1.2 und 6.1.7 ff.).

## **6.1 Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung**

### **6.1.1 Konkretisierung der Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung**

#### **6.1.1.1 Population**

In der Kosten-Nutzen-Bewertung wurde zunächst die Population zugrunde gelegt, die aus der Nutzenbewertung hervorging (siehe Abschnitt 5.3.1). Wie dort erläutert, ist die Population aus den 118 in den Studienpool eingeschlossenen Studien zu 65 % weiblich und im Mittel 44,7 Jahre alt (SD: 14,7 Jahre). Der Schweregrad der in die Studien eingeschlossenen Patienten liegt im Mittel sowohl für das Instrument HAMD mit einem Score von 23,4 (SD: 5,3) als auch für das Instrument MADRS mit einem Score von 29,2 (SD: 6,4) im Bereich der mittelschweren Depression. Die Population der Nutzenbewertung wurde in der Kosten-Nutzen-Bewertung aus mehreren Gründen weiter eingeschränkt.

#### **Merkmal Alter**

In den Nutzenbewertungen gab es keine Altersbeschränkung nach oben beim Einschluss von Patienten in Studien. Im Rahmen der Informationssynthese wurde jedoch für einige paarweise Vergleiche endpunktspezifisch bedeutsame Heterogenität identifiziert, die mit dem Effektmodifikator Alter in Verbindung gebracht werden konnte. Daraufhin wurden Studien ausgeschlossen, in die ausschließlich Patienten in einem Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen worden waren. Zeigte sich endpunkt- und vergleichsspezifisch keine bedeutsame Heterogenität, so verblieben auch Studien mit ausschließlich älteren Patienten (65 Jahre und älter) im Studienpool.

Insgesamt wurden für die Schätzung der Nutzeneffekte Patienten ohne Alterseinschränkung berücksichtigt. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde exemplarisch für die Population von Patienten von 18 bis 65 Jahre durchgeführt. Eine weitere Betrachtung von Alterssubgruppen war nicht notwendig (siehe Abschnitt 6.1.1.2).

#### **Merkmal Schweregrad**

In die Nutzenbewertungen wurden Studien mit Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression eingeschlossen. Die Diagnose sollte anhand allgemein akzeptierter Kriterien (zum Beispiel nach ICD-, DSM-IV- oder RDC [Research Diagnostic Criteria]-Kriterien) gesichert sein (siehe Definition des Krankheitsbilds in Abschnitt 1.4). In den in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden auch Patienten berücksichtigt, die gleichzeitig noch andere somatische oder psychiatrische Krankheiten hatten. Jedoch musste die Depression die psychiatrische Hauptdiagnose sein. Außerdem mussten Antidepressiva in erster Linie zur Behandlung der depressiven Symptome (und nicht zum Beispiel zur Angstbehandlung) verordnet worden sein.

In der Kosten-Nutzen-Bewertung wurde die Fragestellung auf die Population der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression eingengt, denn nur für diese Population wird eine Pharmakotherapie gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) aus dem Jahr 2009

empfohlen [45]. Gemäß der NVL wird für Patienten mit einer akuten mittelgradigen depressiven Episode eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum empfohlen (Empfehlungsgrad A); für Patienten mit einer akuten schweren depressiven Episode wird eine Kombinationstherapie (Antidepressivum und Psychotherapie) empfohlen (ebenfalls Empfehlungsgrad A). Im Weiteren heißt es dort (Empfehlungsgrad B): „Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.“ Daher wurden die Patienten mit leichter Depression, für die zwar auch die Zulassung der Antidepressiva besteht und die nach Therapieversuchen (Abwarten oder zum Beispiel Johanniskraut) auch ein Antidepressivum erhalten können, entschieden, diese Population nicht in die Kosten-Nutzen-Bewertung zur Erstlinientherapie mit Antidepressiva aufzunehmen, da die Antidepressiva im Grunde dann einer Zweitlinientherapie bei Patienten mit leichter Depression entsprechen.

Gemäß der Angabe oben entsprach der durchschnittliche HAMD-17-Score bei den Studienpatienten einer mittelschweren Depression, wobei in die Studien auch Patienten mit leichter und schwerer Depression eingeschlossen wurden. Bei der Einteilung der Schweregrade in den Nutzenbewertungen wurde eine gängige Schweregradeinteilung zugrunde gelegt (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Schweregradeinteilung nach Neumann und Schulte [72]

<b>Schweregrad</b>	<b>HAMD</b>	<b>MADRS</b>
geheilt	0-8	0-12
leicht	9-16	13-21
mäßig	17-24	22-28
schwer	25-52	29-60

HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale

### Weitere Aspekte

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden zum größten Teil ausschließlich ambulant durchgeführt. Nur in einem kleinen Teil von Studien wurden auch stationär behandelte Patienten aufgenommen. Sofern Angaben vorhanden waren, wurde bei der Rekrutierung nur in Ausnahmen zwischen Ersterkrankung und Rezidiv unterschieden.

In den Studien wurden unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. Einige Kriterien fanden sich in mehreren Studien (siehe hierzu die Abschlussberichte der Nutzenbewertungen A05-20A [1], Tabellen 14 und 51 sowie A05-20C [73], Tabellen 35 und 38).

Folgende Ausschlusskriterien wurden in mindestens 25 % der Studien benannt:

- Substanzmissbrauch
- Schizophrenie
- bipolare Störung
- Suizidalität bzw. Suizidrisiko
- Therapieresistenz
- Psychotherapie / nicht stabile Psychotherapie

Weiterhin wurden in einem geringeren Teil der Studien Angststörungen als Ausschlusskriterium genannt. In einzelnen Studien wurden darüber hinaus teilweise explizit spezifische Begleiterkrankungen oder Störungen angeführt, die nur in der jeweiligen Studie zum Ausschluss führten, zum Beispiel Epilepsie.

### **6.1.1.2 Subgruppen**

In den vorangegangenen Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C und in der aktualisierten Nutzenbewertung wurden relevante Interaktionen nach den Merkmalen Geschlecht, Schweregrad (leicht, mittelschwer, schwer, zum Beispiel nach ICD-10 oder DSM-IV) und Alter (Patienten bis 65 Jahre, Patienten 65 Jahre und älter) identifiziert. Die für die Nutzenbewertung erstellten Meta-Analysen wurden anhand von Heterogenitätstests untersucht. Lag Heterogenität vor und war sie durch diese Effektmodifikatoren erklärbar, so wurden einzelne Studien oder auch Subgruppen in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1.7.5). Somit flossen auf Nutzenseite homogene Ergebnisse in die Kosten-Nutzen-Bewertung ein. Eine weitere Aufteilung der Population nach Subgruppen war demnach nicht notwendig.

Auch auf der Kostenseite ergab sich keine Unterteilung in Subgruppen. Da der Ressourcenaufwand auf der Kostenseite auf Basis einer leitliniengerechten Therapie veranschlagt wurde, ergab sich aus der NVL Depression für die Patienten zwischen 18 und 65 Jahren keine Stratifizierung der Behandlung nach Alter.

### **6.1.1.3 Endpunktspezifische Einbindung von Prüfsubstanzen und Komparatoren in die Kosten-Nutzen-Bewertung**

Um eine adäquate Datenbasis für den Nutzen zur Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung bereitzustellen, ist der simultane quantitative Vergleich aller Prüflinterventionen und Komparatoren in einer gemeinsamen Analyse unablässig. Daher wurden für die Nutzenbewertung adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Für jeden der gemäß Berichtsplan eingeschlossenen Endpunkte wurde im Rahmen der adjustierten indirekten Vergleiche ein Netzwerk von direkt vergleichenden Studien erstellt, welches die Prüfsubstanzen (Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Mirtazapin) zu den gemäß Abschnitt 4.2.1 identifizierten Komparatoren in Verbindung setzte. Die Methoden zur Analyse der Netzwerke, inklusive der Konsistenzprüfung, sind in Abschnitt 5.1.7.3 beschrieben. Die sich

für die einzelnen Endpunkte ergebenden Netzwerke sind in Abschnitt 5.3 endpunktspezifisch dargestellt.

### **Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte**

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, entsprachen der Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung. Für die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurden folgende Kriterien herangezogen:

- ausreichende Datenlage aus der aktualisierten Nutzenbewertung: Wenn zum Beispiel für einen Endpunkt nur Daten aus einem einzigen Vergleich vorlagen, wurde darauf verzichtet, diesen Endpunkt zu berücksichtigen, da eine Effizienzgrenze nicht erzeugt werden könnte.
- Minimierung von Endpunktüberlappungen: Im Bereich der Lebensqualität gab es Instrumente, die ähnliche Endpunkte abdeckten. Diese sollten nicht parallel in mehreren Effizienzgrenzen untersucht werden, um ein mehrfaches Eingehen eines Effekts auf den Preis zu vermeiden.
- adäquate psychometrische Eigenschaften der Skalen, die zur Operationalisierung von Endpunkten eingesetzt wurden.

Der Endpunkt „Rezidiv“ wird explizit im Auftrag des G-BA genannt, konnte aber nicht in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingeschlossen werden. Für diesen Endpunkt konnte nur für den Vergleich einer Prüfsubstanz (Venlafaxin) mit Placebo ein Effektschätzer ermittelt werden. Diese Datenlage konnte auch durch die Aktualisierung der Nutzenbewertung nicht verbessert werden (siehe Abschnitt 5.3.8).

Für die verbleibenden 5 Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.2) der Nutzenbewertung lagen jeweils so viele Daten für Prüfsubstanzen bzw. Komparatoren vor, dass sich theoretisch eine Effizienzgrenze erzeugen lassen könnte. Auf Nutzenseite wurden die Endpunkte Remission, Ansprechen und Rückfall eingeschlossen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Erhebungsinstruments QLDS in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen. Damit wurde der Situation Rechnung getragen, dass mit diesem Instrument für eine Prüfsubstanz ein Beleg für einen Nutzen nachgewiesen werden konnte, was mit anderen Instrumenten nicht gegeben war. Der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde eingeschlossen, da er das Auftreten unerwünschter Ereignisse angemessen repräsentiert.

### **Endpunktspezifische Einbindung von Prüfsubstanzen und Komparatoren in die Kosten-Nutzen-Bewertung**

Zu einzelnen Modellinputparametern (zum Beispiel Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls nach Ansprechen oder Remission) konnten nicht alle Prüfsubstanzen bzw. Komparatoren für jeden patientenrelevanten Endpunkt in der Kosten-Nutzen-Bewertung eingebunden werden, da

keine entsprechenden Studien vorlagen. Tabelle 29 stellt dar, welche Prüfsubstanzen und Komparatoren jeweils endpunktspezifisch, basierend auf den jeweiligen zur Verfügung stehenden Daten, in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden konnten.

Tabelle 29: Endpunktspezifischer Einschluss von Prüfsubstanzen / Komparatoren

<b>Endpunkt</b>	<b>Prüfsubstanzen</b>	<b>Komparatoren</b>
<b>studienbelegter Zeithorizont; Akuttherapie</b>		
<b>Remission</b>	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion	SSRI, TZA, Agomelatin, Placebo
<b>Ansprechen</b>	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion	SSRI, TZA, Agomelatin, Trazodon, Placebo
<b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Duloxetin, Venlafaxin	SSRI (Paroxetin), Placebo
<b>Therapieabbruch aufgrund UE</b>	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion	SSRI <sup>a</sup> (Einzelsubstanzen nach Auftrennung: Fluoxetin, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin), TZA, Agomelatin, Trazodon, Placebo
<b>12-Monats-Zeitraum; Akut- und Erhaltungstherapie</b>		
<b>Remission</b>	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin	Placebo
<b>Therapieabbruch aufgrund UE</b>	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin	Placebo
<b>Rückfall</b>	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin	Placebo
<p>a: Aufgrund von Heterogenität wurde in der aktualisierten Nutzenbewertung die Wirkstoffklasse der SSRI aufgetrennt. In das Markov-Modell der Kosten-Nutzen-Bewertung gingen jeweils der größte bzw. kleinste Effektschätzer für SSRI getrennt ein.</p> <p>SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), UE: unerwünschte Ereignisse</p>		

Wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, wurde der Endpunkt Rezidiv von der Kosten-Nutzen-Bewertung im Weiteren ausgeschlossen. Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) erfolgte aufgrund von Heterogenität in den Meta-Analysen eine Klassenauftrennung bei SSRI. Für den Endpunkt Remission im studienbelegten Zeithorizont konnte Trazodon nicht untersucht werden, da es keine Daten dazu gab, wie wahrscheinlich das Erreichen einer Remission in der Akuttherapie war. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten ebenfalls ausschließlich Duloxetin, Venlafaxin, SSRI (Paroxetin) und Placebo berücksichtigt werden. Aufgrund der Datenlage konnte für die Endpunkte Remission, Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) in der Langzeitbetrachtung lediglich Placebo als Komparator einbezogen werden. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene



Lebensqualität lagen weder für Komparatoren noch für Prüfsubstanzen Daten aus der Nutzenbewertung für die Rückfallwahrscheinlichkeit im Langzeithorizont vor. Ebenso wurde der Endpunkt Ansprechen nicht in die Langzeitbetrachtung einbezogen, da ein Patient im Modell nicht über einen längeren Zeitraum in diesem Stadium verbleiben kann, das heißt mit der Zeit wird er eine Remission erreichen oder einen Rückfall erleiden, falls die Therapie nicht abgebrochen wird.

#### **6.1.1.4 Perspektive**

Primär wurde für die Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß der Beauftragung des G-BA die Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV gewählt. Unter diese Perspektive fallen alle Kosten für die GKV sowie bestimmte Ausgaben für Patienten (zum Beispiel Zuzahlungen zu verordneten Leistungen). Bei der Depression waren zusätzlich zu den Kosten der GKV-Versichertengemeinschaft weitere relevante Kosten aufgrund von Fehlzeiten (AU-Tage) zu erwarten. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde deshalb auch aus einer gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn durchgeführt, das heißt es werden zusätzlich noch Produktivitätsverluste (indirekte Kosten) berücksichtigt. Darüber hinaus wurden in diese Perspektive auch die Rehabilitationskosten einbezogen, die von der gesetzlichen Rentenversicherung (DRV) getragen werden. Kosten wegen Frühverrentungen wurden aufgrund des kurzen Zeithorizonts (siehe Abschnitt 6.1.1.5) nicht berücksichtigt. Die soziale Pflegeversicherung wurde ebenfalls nicht berücksichtigt, da deren Leistungen nur bei therapieresistenter Depression in Anspruch genommen werden können (§ 45a SGB XI [74]). Die Subgruppe der therapieresistenten depressiv erkrankten Personen wurde in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nicht untersucht, denn alle Studien mit dieser Gruppe von Patienten wurden in der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

#### **6.1.1.5 Zeithorizont**

Für die Behandlung der Akutphase der Depression ergaben sich aus der Dauer der Mehrzahl der Studien im Rahmen der vorgeschalteten Nutzenbewertung belegbare Effekte für einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen, für die Rückfallprävention für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Im Durchschnitt lag die Dauer der eingeschlossenen Kurzzeitakutstudien bei 8 Wochen. Die Dauer der 3 eingeschlossenen Rückfallpräventionsstudien lag bei 24, 26 bzw. 40 Wochen (siehe Abschnitt D.3.1).

Die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde zunächst über den durch RCTs belegten Zeitraum (Kurzzeitbetrachtung) von 2 Monaten durchgeführt. Für diese Kurzzeitbetrachtung wurde nur die GKV-Versichertenperspektive eingenommen. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde zusätzlich für einen Zeitraum von 12 Monaten (Langzeitbetrachtung) durchgeführt. Die Kosten-Nutzen-Bewertung über den Ein-Jahres-Zeithorizont wurde als Ergänzung zum studienbelegten Zeitraum gewählt, um den gesamten laut NVL-Leitlinie empfohlenen Behandlungszeitraum für eine Erhaltungstherapie der Depression abzudecken (Empfehlung 3-19 der NVL-Leitlinie: „Antidepressiva sollen mindestens 4-9 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus eingenommen werden. In dieser Erhaltungsphase soll die

gleiche Dosierung wie in der Akutphase fortgeführt werden“ [45]). Des Weiteren sollten damit auch die Ereignisse im Langzeitverlauf (insbesondere Rückfall sowie der „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in der Langzeitbehandlung) angemessen abgebildet werden. Für diesen Zeithorizont wurde die Kosten-Nutzen-Bewertung sowohl aus der GKV-Versichertenperspektive als auch aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne durchgeführt.

Tabelle 30: Endpunktspezifisch betrachtete Zeithorizonte

<b>Endpunkt</b>	<b>studienbelegter Zeitraum (im Mittel 8 Wochen)</b>	<b>Langzeitbetrachtung (12 Monate)</b>
Remission	ja	ja
Ansprechen	ja	nein
gesundheitsbezogene Lebensqualität	ja	nein
Therapieabbruch aufgrund UE	ja	ja
Rückfall	nein	ja
UE: unerwünschte Ereignisse		

Im studienbelegten Zeithorizont (8 Wochen) wurden in der Kosten-Nutzen-Bewertung die folgenden Endpunkte betrachtet:

- innerhalb von 8 Wochen erreichte Remission
- innerhalb von 8 Wochen erreichtes Ansprechen
- innerhalb von 8 Wochen erreichte gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der Differenz des QLDS-Scores)
- innerhalb von 8 Wochen eingetretene Therapieabbrüche („Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“)

Der Endpunkt Rückfall ereignet sich erst zu einem späteren Zeitpunkt, sodass er nur in der Langzeitbetrachtung der Kosten-Nutzen-Bewertung über 12 Monate einging.

In der Langzeitbetrachtung (12 Monate) wurden in der Kosten-Nutzen-Bewertung die folgenden Endpunkte betrachtet:

- Nach 12 Monaten noch in Remission verweilend (Remission Langzeit)
- Innerhalb von 12 Monaten insgesamt eingetretene Therapieabbrüche („Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“)
- Bis zum Ende des 12. Monats (nach Therapiebeginn) aufgetretene Rückfälle

Aufgrund fehlender Daten für die Langzeitbetrachtung konnte der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht in der Langzeitbetrachtung evaluiert werden. Ebenso wurde der Endpunkt Ansprechen nicht in die Langzeitbetrachtung einbezogen, da ein Patient im Modell nicht über einen längeren Zeitraum in diesem Stadium verbleiben kann, das heißt mit der Zeit wird ihm per definitionem eine Remission oder ein Rückfall widerfahren, falls die Therapie nicht abgebrochen wird.

### 6.1.1.6 Diskontierung

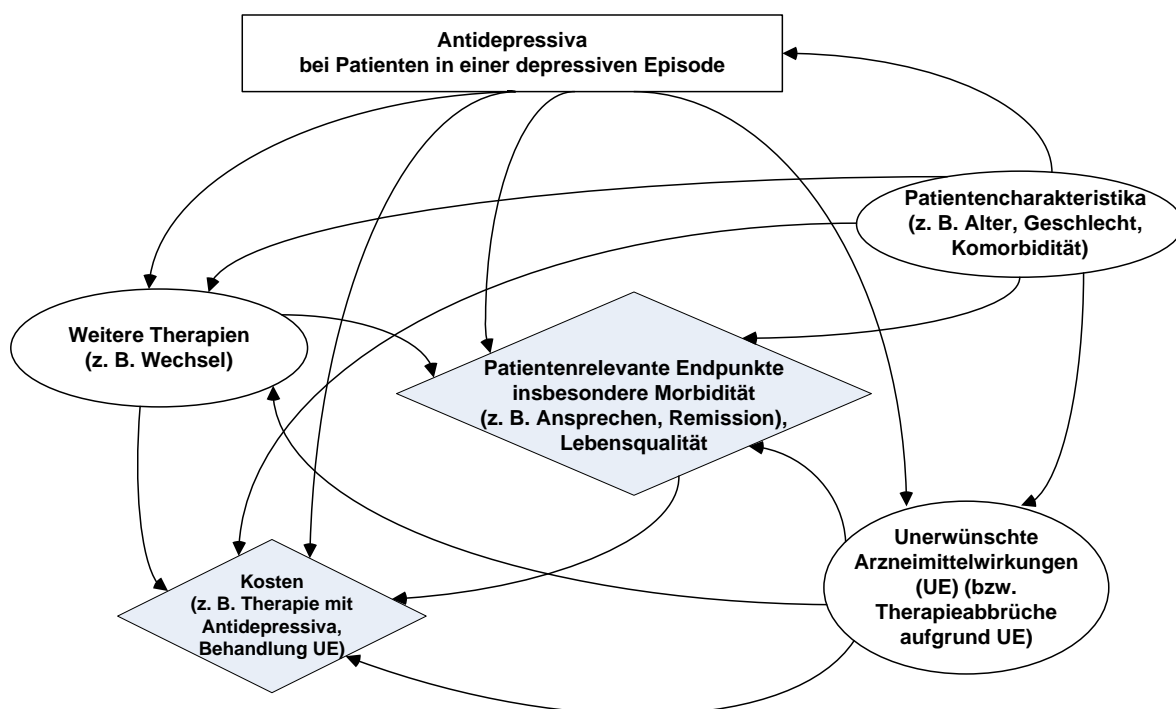
Eine Diskontierung der Kosten (und des Nutzens) war in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung aufgrund des gewählten Zeithorizonts von 2 bzw. 12 Monaten verzichtbar.

## 6.1.2 Modellkonzepterstellung

Um den Nutzen, den Schaden und die Kosten der verschiedenen Interventionen und die hierfür notwendigen Daten aus unterschiedlichen Quellen zusammenzuführen und miteinander zu vergleichen, wurde ein entscheidungsanalytisches Modell eingesetzt [58,75].

### 6.1.2.1 Einflussdiagramm

In dem in Abbildung 8 dargestellten Einflussdiagramm werden grafisch die Komponenten in der Modellierung dargestellt, die einen Einfluss auf die Fragestellung haben können.



UE: unerwünschte Ereignisse

Abbildung 8: Einflussdiagramm

Aufgrund der Datenlage aus der aktualisierten Nutzenbewertung wurden folgende Einschränkungen im Vorfeld der Modellkonzepterstellung festgehalten:

- Alters-, geschlechts-, komorbiditätsspezifische oder andere Gruppen werden nicht betrachtet (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.1.2).
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bzw. daraus resultierende Therapieabbrüche wurden auf der Nutzenseite der Analyse als separater Endpunkt ausgewertet, da zu diesem Endpunkt Daten aus der aktualisierten Nutzenbewertung vorlagen.
- Nutzenseitig gingen zur Zweitlinientherapie (ZT) keine Parameter ins Modell ein, was zum Beispiel die Remission unter ZT anbelangt, da zum einen hierzu keine Daten aus der Nutzenbewertung vorlagen und zum anderen die Fragestellung ausschließlich auf die Kosten-Nutzen-Bewertung einer Erstlinientherapie (ET) mit den zu evaluierenden medikamentösen Wirkstoffen abzielt. Es wurden aber die Kosten einer ZT berücksichtigt.

#### **6.1.2.2 Modellierungstechnik**

Die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik erfolgte nicht im Voraus, sondern in Abhängigkeit von den Erfordernissen der zu betrachtenden Erkrankung, des Erkrankungsverlaufs, den Möglichkeiten der Interventionen die Krankheit zu beeinflussen und den entsprechenden Ansprüchen an die Modellstruktur. Aufgrund der Besonderheiten der Erkrankung (chronische Erkrankung; wiederholtes Auftreten depressiver Episoden / Rückfälle; Zeitabhängigkeit der Parameter) kamen sowohl Markov-Modelle als auch Einzelereignissimulationsmodelle bei der angestrebten Modellierung infrage. Auch Entscheidungsbaummodelle wurden zunächst in Betracht gezogen, erschienen jedoch insbesondere aufgrund der genannten Besonderheiten der Erkrankung sowie auch aufgrund der unterschiedlichen betrachteten Zeithorizonte der Modellierung zu unflexibel bzw. zu wenig anpassungsfähig.

Da der Krankheitsverlauf durch verschiedene Zustände und Übergänge zwischen diesen Zuständen charakterisiert ist, sich die relevanten Zielgrößen als Ereignisse im zeitlichen Verlauf definieren lassen und aufgrund der begrenzten Anzahl der Zustände keine Mikrosimulation (Simulation auf Patientenebene) erforderlich ist, wurde bei der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung ein Markov-Modell mit Kohortensimulation zur Modellierung der Kosten und Effekte der verschiedenen Interventionen gewählt [76]. Weiterhin lagen individuelle patientenbezogene Daten zur Nutzenseite der Modellierung nicht vor.

Eine Präzisierung des Modellkonzepts basierend auf den Ergebnissen der Recherche nach und Auswertung von gesundheitsökonomischen Studien und Modellen und den projektspezifischen Anforderungen an die Modellstruktur ist in Abschnitt 6.3.1 dargestellt.

#### **6.1.2.3 Software**

Die Struktur und Parameter des Modells wurden in der Software Treeage Pro 2009 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA 01267, USA) programmiert. Die Koordinaten der

Effizienzgrenzen und der auf dem Effizienzgrenzenansatz basierenden NHB-Werte wurden mit Microsoft Excel Visual Basic und TreeAge Interactive 2009 berechnet.

#### 6.1.2.4 Systematische Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien / Modellen

Um die Erstellung des Modellkonzepts für das entscheidungsanalytische Modell zu unterstützen, wurde zunächst eine systematische Recherche nach publizierten gesundheitsökonomischen Studien mit entsprechenden Modellen durchgeführt. Zum einen sollten damit gegebenenfalls nutzbare bereits bestehende Modelle identifiziert und Anregungen für die Modellerstellung bzw. für die Modellstruktur eingeholt werden. Zum anderen zielte diese Recherche darauf ab, das vom IQWiG erstellte Modell mit anderen schon vorhandenen Modellen, deren grundlegenden Annahmen und Ergebnissen abgleichen zu können.

#### 6.1.2.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Evaluationen

Die folgende Tabelle 31 zeigt die Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Studien / Modellen zur Evaluation von medikamentöser Therapie bei Patienten mit einer Depression.

Tabelle 31: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Studien / Modellen

<b>Einschlusskriterien</b>	
EGö1	erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 6.1.1.1 definiert
EGö2	Intervention: medikamentöse Behandlung der Depression
EGö3	Vollpublikation verfügbar
EGö4	gesundheitsökonomische Studien bzw. systematische Übersichten gesundheitsökonomischer Studien, die entscheidungsanalytische Modelle enthalten
EGö5	Publikationsjahr ab 2000
EGö: Einschlusskriterium Gesundheitsökonomie	

#### 6.1.2.6 Informationsbeschaffung

##### 6.1.2.6.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach gesundheitsökonomischen Studien bzw. entscheidungsanalytischen Modellen wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation), Health Economic Evaluations Database (HEED).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 03.01.2011 statt.

#### **6.1.2.6.2 Suche in weiteren Quellen**

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken war geplant, folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Daten heranzuziehen:

- Klinische Register
- Administrative Datenbanken
- Surveys und Panels
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- ausgewählte, nicht in elektronischen Datenbanken geführte deutsche und deutschsprachige Fachzeitschriften (zum Beispiel Der Neurologe & Psychiater)
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen
- Informationen von Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften

Die weitere Suche nach gesundheitsökonomischen Studien, die eine Modellierung einschlossen, erfolgte unsystematisch / selektiv. Im Vordergrund stand die Suche in den Seiten einiger Erstattungsinstitutionen / Leitlinienanbieter, die nicht bzw. nicht mehr Mitglied der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) sind und deren Publikationen damit möglicherweise nicht über die bibliografische Recherche identifiziert werden konnten (siehe Abschnitt 6.1.2.6.1).

#### **6.1.2.6.3 Selektion relevanter Studien**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 29) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **6.1.2.7 Bewertung und Extraktion eingeschlossener gesundheitsökonomischer Studien / Modelle**

Die eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien wurden extrahiert. Die Qualität der Publikationen wurde dabei anhand von Kriterien bewertet, die auf die Listen von Drummond, QHES und den deutschen Bewertungsbogen von Dreier et al. [77] zurückgehen: Jedes Kriterium wird in 3 Schritten getrennt voneinander daraufhin bewertet, ob es berichtet, begründet und auch angemessen gewählt wurde, zum Beispiel Darstellung der Perspektive,

Begründung der Perspektive und eben Angemessenheit der Perspektive für die Fragestellung. Dazu zählen Kriterien wie die Umsetzung der Perspektive, die Qualität der Quellen der Nutzenbewertung und der Kostenparameter in diesen Publikationen, die Qualität der Daten generell, die Sensitivitätsanalysen, ob Interessenkonflikte vorgetragen wurden.

Aus der Recherche wurden nationale und internationale Studien ausgewertet, sofern diese ein entscheidungsanalytisches Modell enthielten. Waren die Modelle als Ganzes oder in Teilen ihrer Struktur oder Strukturkomponenten für das zu erstellende Modellkonzept von Relevanz, wurden sie bei der Erstellung des Modellkonzepts berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden gesundheitsökonomische Studien bzw. Modellierungen weiter ausgewertet, wenn sie für den deutschen Versorgungs- und Kostenkontext durchgeführt worden waren. Sie wurden für einen Abgleich mit den Modellannahmen genutzt. Weiterhin wurden sie darauf geprüft, ob sie sich für einen Abgleich mit den Ergebnissen der IQWiG-Modellierung eignen würden.

### **6.1.3 Bestimmung der Kosten**

Um Kosten auf Ebene von Krankheitszuständen im Markov-Modell zu bestimmen, war es notwendig, Kostendaten aus verschiedenen Quellen heranzuziehen.

Zunächst wurde eine systematische Literaturrecherche nach Kosten- und gesundheitsökonomischen Studien mit Daten zum Ressourcenverbrauch bzw. zum Versorgungsgeschehen in bibliografischen Datenbanken durchgeführt.

Weiterhin wurden Routinedaten auf ihre Nutzbarkeit zur indikationsbezogenen Kostenbestimmung innerhalb der Kosten-Nutzen-Bewertung geprüft und ausgewertet. Dazu standen Abrechnungsdaten der BARMER GEK zur Verfügung, die eine detaillierte Erfassung der tatsächlich erstatteten Kosten nach dem Bottom-Up-Kostenansatz ermöglichen. Routinemäßig von Leistungserbringern an die GKV übermittelte Abrechnungsdaten mit Bezug zu spezifischen Versorgungsleistungen ermöglichen eine Kosten-Nutzen-Bewertung mit aktuellen und der GKV real entstandenen Kosten. Diese Kosten können aber nur sehr bedingt den spezifischen Endpunkten der Kosten-Nutzen-Bewertung (vgl. Abschnitt 4.2.2) und dem entsprechend modellierten Krankheitsverlauf zugeordnet werden, da aus den Routinedaten (abgesehen von einzelnen Ausnahmen) keine direkte Information zu Endpunkten und dem kurzzeitigen Krankheitsstatus vorliegt. Die Auswertungen der Routinedaten sind somit nur in Teile der Kostenbestimmung eingeflossen.

Für die spezifischen Kosten in den unterschiedlichen Markov-Zuständen wurden für einige Leistungsbereiche Informationen zur Behandlung der Depression aus der NVL [45] recherchiert. Zudem wurden Recherchen und Abfragen nach weiteren Daten bei Leistungserbringern und Kostenträgern vorgenommen. Diese Recherchen wurden durch eine strukturierte Expertenbefragung ergänzt.

Aus all diesen Quellen wurden die Kosten für die verschiedenen Markov-Zustände und Zyklen berechnet. Welche Quellen für die Bestimmung der einzelnen Kostenbereiche genutzt wurden und wie dies im Einzelnen begründet wird, wird in Abschnitt 6.4.3.5 diskutiert.

In den folgenden Abschnitten werden die methodischen Aspekte zur Ressourcenidentifikation, Mengenerfassung und Bewertung von Ressourcen vorgestellt. Weiterhin werden die Methoden zur systematischen Recherche nach Kostenstudien erläutert. Die genaue Berechnungsweise sowie die Ergebnisse der Kostenbestimmung werden in Abschnitt 6.4 dargestellt.

### 6.1.3.1 Ressourcenidentifikation

Im Rahmen der Identifizierung des Ressourcenkonsums wurden die relevanten Ressourcenkomponenten bestimmt, die bei der Behandlung der Erkrankung verbraucht werden.

Aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft sind zur Kostenbestimmung die Ressourcen in Tabelle 32 in Betracht zu ziehen.

Tabelle 32: Zu prüfende Ressourcenparameter für die Kostenbestimmung aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft

<b>Kostenkategorie</b>	<b>Ressourcenkonsum</b>
direkte erstattungsfähige medizinische Kosten	ambulante Arztkontakte Prozeduren und Diagnostik Medikamente Heilmittel Hilfsmittel Krankenhaus-Aufenthalte Rehabilitation Dienstleistungen
direkte nicht erstattungsfähige medizinische Kosten direkte nicht medizinische Kosten (erstattungsfähig und nicht erstattungsfähig)	Zuzahlungen (inkl. Praxisgebühr) zu den oben genannten medizinischen Leistungen Fahrtkosten Haushaltshilfen

Für die gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinn wurden zusätzlich folgende Kostenkategorien für die Kostenbestimmung betrachtet:

- direkte erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige medizinische Kosten, die durch den Sozialversicherungsträger Rentenversicherung getragen werden
- indirekte Kosten (Produktivitätsverluste aufgrund von Arbeitsunfähigkeit)



Die Kostenkategorie der nicht medizinischen Kosten wurde nicht berücksichtigt, weil es keine Quellen gab, die diese detailliert ausweisen konnten. Zukünftige Kosten (interventionsassoziiert und nicht interventionsassoziiert) wurden aufgrund des Analysehorizonts der Modellierung von maximal einem Jahr nicht einbezogen.

Abschnitt 6.4.2 gibt Aufschluss darüber, welche direkten erstattungsfähigen medizinischen Kosten im Einzelnen nicht berücksichtigt wurden.

### **6.1.3.2 Mengenerfassung der Ressourcen**

Zur Erstellung des Mengengerüsts wurden die Häufigkeit, der Anteil der relevanten Patientenpopulation, welcher die jeweilige Leistung in Anspruch genommen hat, sowie die Dauer der Inanspruchnahme erhoben.

Soweit sinnvoll und in Abhängigkeit von der Datenlage möglich, wurde der Ressourcenverbrauch einzelner relevanter Kostenkomponenten (zum Beispiel Arzneimittel) detailliert nach dem Micro-Costing-Ansatz erfasst. Andernfalls erfolgte die Mengenerfassung des Ressourcenkonsums nach dem Macro-Costing-Ansatz [78].

### **6.1.3.3 Bewertung der Ressourceneinheiten**

Die verbrauchten Ressourceneinheiten wurden aus der Perspektive der Versicherten-gemeinschaft der GKV bewertet. Zusätzlich wurden die von der GRV finanzierten Rehabilitationsmaßnahmen berücksichtigt. Indirekte Kosten aufgrund von Produktivitätsausfällen wurden mithilfe des Humankapitalansatzes berechnet [78].

Die ambulanten Leistungen wurden auf Grundlage der Eurowerte des aktuell geltenden einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) vom Juni 2011 [79] bzw. aufgrund des Produkts der jeweiligen Punktzahlen mit dem Orientierungspunktwert von 2011 bewertet. Ein durchschnittlicher Tagespflegesatz für Krankenhaus(KH)-Aufenthalte wurde mittels der Routinedaten 2010 berechnet (siehe Abschnitt 6.4.4.3). In der gesellschaftlichen Perspektive wurde für die Bewertung von Rehabilitationsleistungen ebenfalls ein durchschnittlicher Tagespflegesatz für stationäre Rehabilitation auf Grundlage der Statistik der DRV 2009 berechnet [80]. Sowohl für die Kosten der KH-Aufenthalte als auch für die durchschnittlichen Kosten je Rehabilitationstag wurde eine Anpassung auf das Jahr 2011 mithilfe des Verbraucherpreisindex vorgenommen [48].

Da Arzneimittel ambulant und stationär einer unterschiedlichen Vergütungssystematik unterliegen, kam folgendes Vorgehen zur Anwendung: Im Bereich der stationären Versorgung sind die Arzneimittel in der Regel Teil der entsprechenden pauschalen Vergütung. Im ambulanten Bereich wurden zunächst die Apothekenabgabepreise zur Grundlage genommen. Diese wurden um Apotheken- und Herstellerrabatt reduziert. Kassenspezifische Rabatte wurden nicht abgebildet. Für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde dem Prinzip der Effizienz folgend der jeweils günstigste Vertreter einer Wirkstoffklasse ausgewählt. Die recherchierten Preise wurden über einen 12-Monats-Zeitraum gemittelt.

Aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV wurden Zuzahlungen zu medizinischen Leistungen und Arzneimitteln gesondert ausgewiesen.

#### 6.1.3.4 Systematische Recherche nach Kostenstudien

#### 6.1.3.5 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Literatur zur Bestimmung der Kosten

Die folgende Tabelle 33 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten.

Tabelle 33: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten)

<b>Einschlusskriterien</b>	
EK1	erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 6.1.1.1 definiert
EK2	Daten zu dem in Tabelle 32 aufgeführten Ressourcenkonsum bei der Behandlung einer Depression
EK3	deutscher Versorgungskontext
EK4	bei Studien: Vollpublikation verfügbar
EK5	administrative Daten, Leitlinien, gesundheitsökonomische Evaluationen, systematische Übersichten gesundheitsökonomischer Evaluationen
EK6	verwendete Studien ab 2005
EK: Einschlusskriterium Kosten	

#### 6.1.3.6 Informationsbeschaffung

##### 6.1.3.6.1 Bibliografische Literaturrecherche

Zur Bestimmung der Kosten wurde eine systematische Literaturrecherche nach Studien in folgenden Quellen durchgeführt:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation), Health Economic Evaluation Database (HEED).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche fand am 31.03.2011 statt.

##### 6.1.3.6.2 Suche in weiteren Quellen

Zusätzlich zur Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken war geplant, folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Daten heranzuziehen:

- Klinische Register
- Administrative Datenbanken

- Surveys und Panels
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- Informationen von Sachverständigen, Experten, Fachgesellschaften, Leitlinienanbietern
- ausgewählte, nicht in elektronischen Datenbanken geführte deutsche und deutschsprachige Fachzeitschriften (zum Beispiel Der Neurologe & Psychiater)
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

#### **6.1.3.6.3 Selektion relevanter Studien**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 33) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **6.1.3.7 Informationsbewertung**

Die eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien und im Besonderen Kostenstudien wurden extrahiert. Die Qualität der Publikationen wurde dabei anhand von Kriterien bewertet, die auf die Listen von Drummond, QHES und den deutschen Bewertungsbogen von Dreier et al. [77] zurückgehen: Jedes Kriterium wird in 3 Schritten getrennt voneinander daraufhin bewertet, ob es berichtet, begründet und auch angemessen gewählt wurde, zum Beispiel Darstellung der Perspektive, Begründung der Perspektive und eben Angemessenheit der Perspektive für die Fragestellung. Dazu zählen Kriterien wie die Umsetzung der Perspektive, die Qualität der Quellen der Nutzenbewertung und der Kostenparameter in diesen Publikationen, die Qualität der Daten generell, die Sensitivitätsanalysen, ob Interessenkonflikte vorgetragen wurden.

Aus der Recherche wurden nationale und internationale Studien ausgewertet, sofern diese Daten zu Kosten enthielten. Darüber hinaus wurden gesundheitsökonomische Studien und im Besonderen Kostenstudien bzw. Modellierungen weiter ausgewertet, wenn sie für den deutschen Versorgungs- und Kostenkontext durchgeführt worden waren. Die Ergebnisse der Studien wurden, soweit möglich, für einen Ergebnisabgleich herangezogen. Im Ergebnisabgleich wurden die in der Kosten-Nutzen-Bewertung berechneten Kosten den Kostenergebnissen aus der Literatur soweit möglich gegenübergestellt. Wenn es die Fragestellung der Studie erlaubte, wurde im Ergebnisabgleich auch die Methode zur Kostenbestimmung gegenübergestellt. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Studien darauf geprüft, ob sie sich für einen Abgleich mit den Ergebnissen der IQWiG-Modellierung eigneten.

### 6.1.4 Auswertung von Routinedaten der GKV zur Kostenbestimmung

Basierend auf einer Analysepopulation aus Versicherten der BARMER GEK wurden Analysen für die modellspezifische Erhebung von Kosten und Versicherten- bzw. Leistungsmengen der Kosten-Nutzen-Bewertung durchgeführt.

Für die Jahre 2009 und 2010 standen Abrechnungs- und Leistungsdaten der BARMER GEK für Analysen pseudonymisiert für Versicherte und Leistungserbringer zur Verfügung. Folgende Personen wurden für das Jahr 2010 ausgeschlossen: Versicherte mit Wohnsitz im Ausland, Personen mit generellem Anspruch nach Bundesversorgungsgesetz, Bundesentschädigungsgesetz, Asylbewerbergesetz oder Bundessozialhilfegesetz, Soldaten auf Zeit, Touristen und sonstige einmalige Verrechnungsfälle.

Maßgeblich anhand von Diagnosen gemäß ICD-10 des Jahres 2010 wurde eine Analysepopulation selektiert, die den verallgemeinerbaren Kriterien der Population der RCTs aus dem Studienpool entspricht (vgl. Abschnitt 6.1.1.1). Die Selektion der Analysepopulation sowie die Systematik der Erhebung indikationsbezogener Kosten für diese Population werden nachfolgend erläutert. Basierend auf der Population und der dargestellten Methode der Kosten-selektion werden in Abschnitt 6.4 ausgewählte Kosten und Mengen für das Modell der Kosten-Nutzen-Bewertung sowie in Kapitel 7 die Kosten und Mengen der GKV für die Ausgaben-Einfluss-Analyse ermittelt.

#### 6.1.4.1 Datengrundlage

Zu Versicherten und Leistungserbringern lagen grundsätzlich und vollständig für das Jahr 2010 sowie in großen Teilen für das Jahr 2009 versichertenbezogen verknüpfbare Daten aus folgenden Leistungsbereichen der BARMER GEK vor (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Verfügbare Daten aus den Leistungsbereichen und deren Rechtsgrundlagen

Daten	Versicherten-Stammdaten	Ambulante Versorgung	Arzneimittel	Krankenhaus	Sonstige Leistungserbringer (Heil- und Hilfsmittel)	Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld
Rechtsgrundlage für die Datenstruktur	interne Dokumentation der Krankenkasse unter anderem für M-RSA <sup>a</sup>	§ 295 SGB V ff. [81]	§ 300 SGB V ff. [81]	§ 301 SGB V ff. [81]	§ 302 SGB V ff. [81]	Dokumentation der Krankenkasse gemäß §§ 44 ff. SGB V [81], in Verbindung mit Daten der ambulanten Versorgung
a: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich: nur widerspruchsfreie Versichertendatensätze mit aktuellen Angaben zu Alter, Geschlecht, Wohnort, Erwerbstätigkeitsstatus, Versichertenzeit, Arbeitsunfähigkeit und Krankengeld, Todesdatum werden für Ausgleichszahlungen berücksichtigt						
M-RSA: morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich, SGB: Sozialgesetzbuch						

Details zur gesetzlich vorgegebenen Struktur der Abrechnungsdaten, die den Krankenkassen von Kassenärztlichen Vereinigungen (KV), Datensammelstellen der Apotheken sowie Krankenhäusern übermittelt werden, können den technischen Anlagen des GKV-Spitzenverbands für die jeweiligen Leistungserbringer entnommen werden [82].

Methodische Grundlage des Vorgehens, insbesondere für Datenaufbereitung und Populationsselektion, bildet die Leitlinie „GPS – Gute Praxis der Sekundärdatenanalyse“ der „Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten“ (AGENS, [83]). Die Methode der Populationsselektion sowie der Ermittlung von indikationsbezogenen Kosten und Mengen wird nachfolgend beschrieben.

#### 6.1.4.2 Selektion der Analysepopulation

Für die Kostenanalyse wurde eine Analysepopulation selektiert, die im Analysejahr 2010 Merkmale aufwies, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Meta-Analyse für die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 6.1.1.1) entsprachen.

Tabelle 35: Grundlegende Kriterien der Populationsselektion und verwendete Daten

	<b>Selektionskriterium</b>	<b>Verwendete Daten</b>
<b>notwendige Personen und Krankheitsmerkmale (Indikationspopulation)</b>	durchgängige Versicherungszeit im Jahr 2010 zwecks vollständiger Dokumentation von Kosten und Leistungsmengen	Versichertenstammdaten
	Vorliegen der Krankheit mittlere oder schwere Depression	gesicherte ambulante Diagnosen laut ICD-10
	Nichtvorliegen von Komorbidität, die in der Nutzenanalyse zum Ausschluss führt	gesicherte ambulante oder stationäre Diagnosen laut ICD-10
<b>notwendige Therapiemerkmale (Therapiepopulation)</b>	Einnahme eines Antidepressivums aus den analysierten Wirkstoffgruppen bei vorheriger halbjährlicher Therapienaivität (Erstlinientherapie)	Arzneimittelverordnungsdaten
ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 2010		

2 Flussdiagramme veranschaulichen die schrittweise Auswahl der Analysepopulation anhand von Versicherten-, Krankheits- und Therapiemerkmale des Jahres 2010.

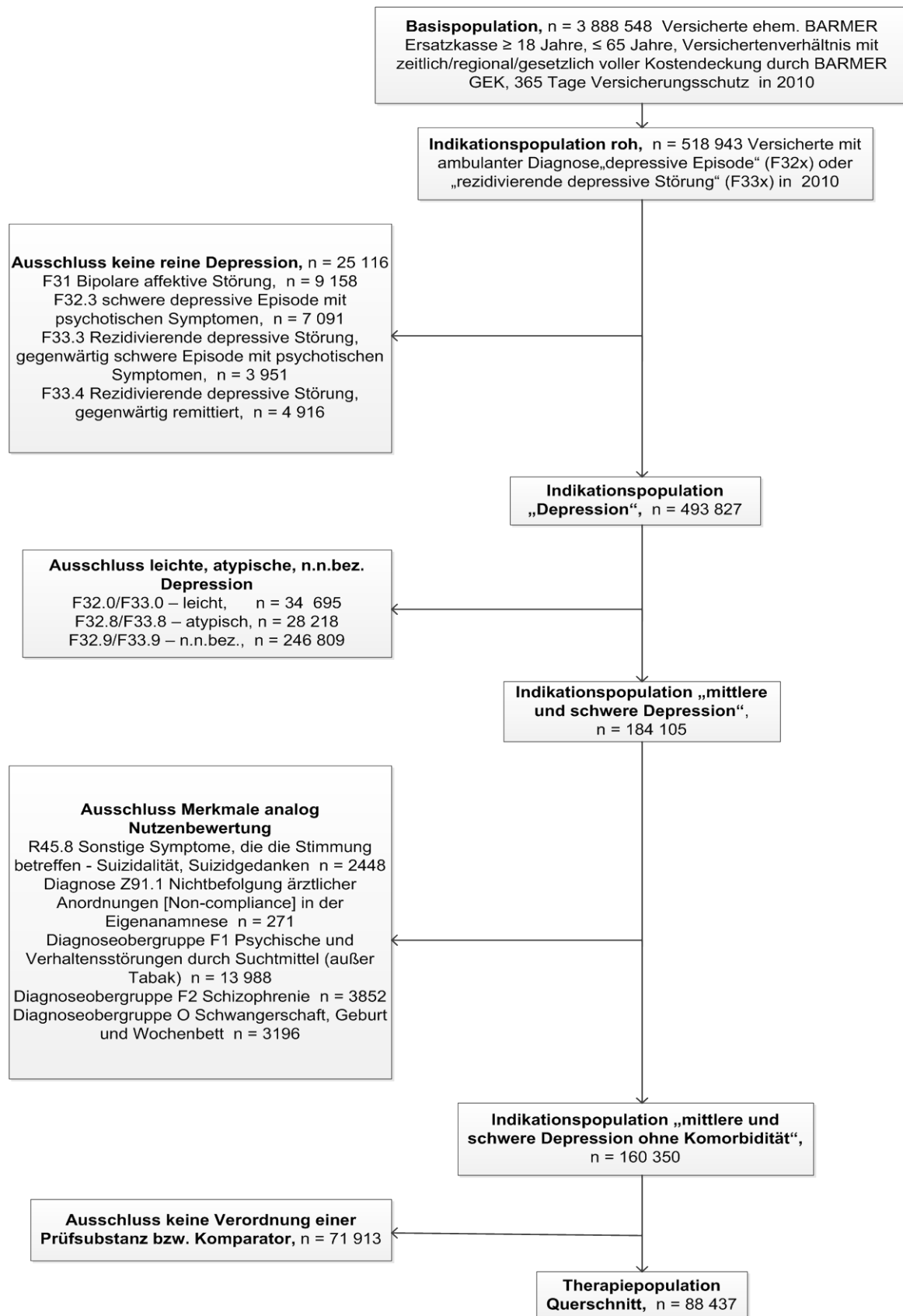
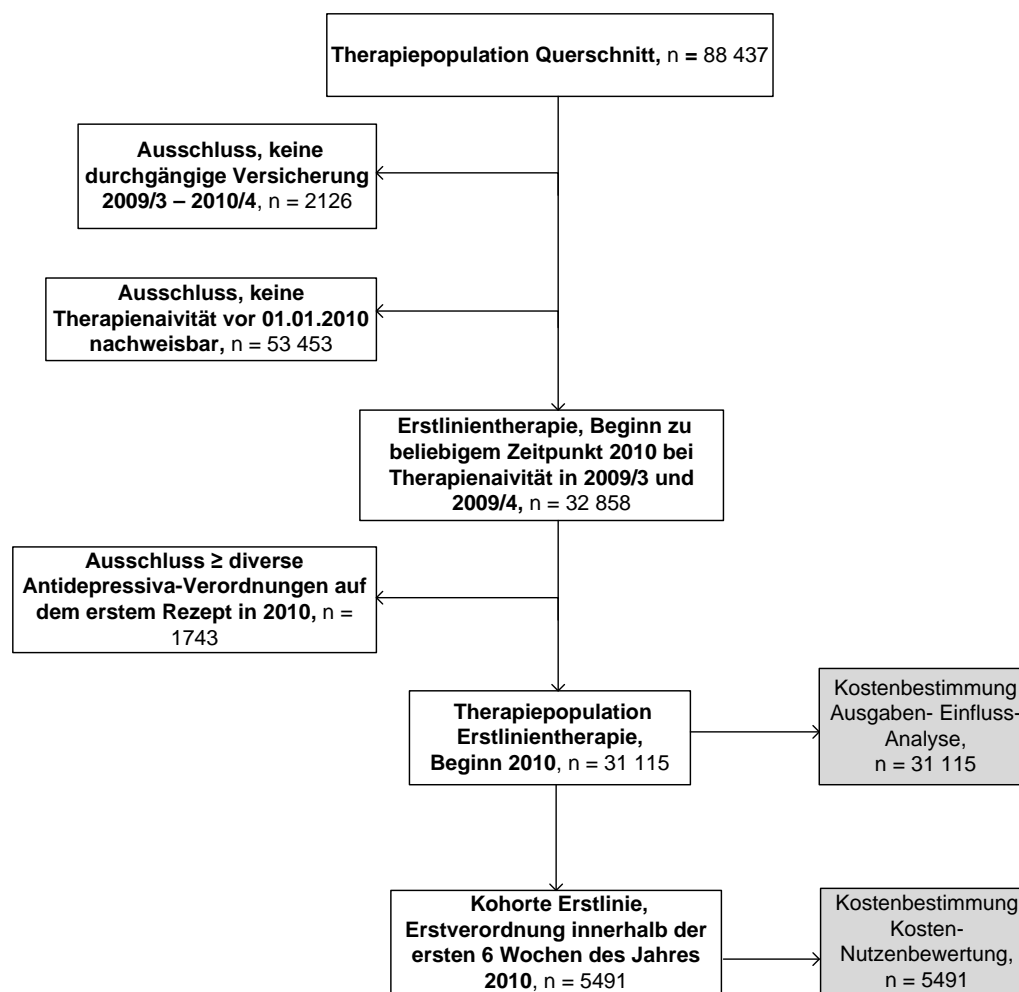


Abbildung 9: Selektion der Analysepopulation 1: Krankheitsmerkmale



2009/3: drittes Quartal im Jahr 2009, 2009/4: viertes Quartal im Jahr 2009

Abbildung 10: Selektion der Analysepopulation 2: Therapiemerkmale

Tabelle 36: Verteilung der in Erstlinie verordneten Prüfsubstanzen und Komparatoren in der Therapiepopulation Erstlinientherapie 2010 der BARMER GEK

	Anzahl Versicherte	Anteil (%)
<b>Mirtazapin</b>	4077	13,1
<b>Venlafaxin</b>	1660	5,3
<b>Duloxetin</b>	665	2,1
<b>Bupropion</b>	140	0,4
<b>SSRI</b>	12 377	39,8
<b>TZA</b>	11 457	36,8
<b>Agomelatin</b>	651	2,1
<b>Trazodon</b>	88	0,3
<b>Summe</b>	31 115	100,0

SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Grundlage der Ermittlung von Kosten und Mengen für das Modell der Kosten-Nutzen-Bewertung (siehe Kapitel 6) sowie der Ausgaben-Einfluss-Analyse (siehe Kapitel 7) war die Population „**Kohorte Erstlinie**“. Ab dem Datum der Erstverordnung, das für die „**Kohorte Erstlinie**“ innerhalb der ersten 6 Wochen des Jahres 2010 liegen muss, werden für diese Population Kosten und Mengen der Depressionsbehandlung für das Jahr 2010 nahezu für den gesamten Einjahreszeitraum erhoben. Zur Bestimmung der Anzahl aller Betroffener innerhalb eines Jahres für die Ausgaben-Einfluss-Analyse wurde die „**Therapiepopulation Erstlinientherapie**“ herangezogen.

Eine detaillierte Beschreibung der Methode der schrittweisen Populationsselektion und eine Begründung der Selektionsschritte zur Erläuterung von Abbildung 9 und Abbildung 10 sind dem Anhang G zu entnehmen.

### **6.1.4.3 Ermittlung der Kosten**

Mit den Routinedaten der BARMER GEK wurden die direkten medizinischen Kosten der Behandlung von Depression aus der Perspektive der GKV ermittelt. Kleinste Analyseeinheit war der einzelne pseudonymisierte Versicherte bzw. Leistungserbringer. Entsprechend erfolgte eine Analyse nach dem Bottom-Up-Ansatz [84].

Indikationsbezogene Kosten, das heißt Kosten für Leistungen, die zur Behandlung von Depression erbracht wurden, wurden ermittelt. Leistungen wurden zeitlich berücksichtigt, sofern sie im Jahr 2010 und ab dem Datum der Erstverordnung eines Antidepressivums – und damit dem Beginn einer medikamentösen Therapie – erbracht wurden.

#### **6.1.4.3.1 Kosten und Mengen im Leistungsbereich Arzneimittel**

Das Mengen- und Preisgerüst für den Leistungsbereich Arzneimittel in der Kosten-Nutzen-Bewertung verwendete unterschiedliche Quellen (vgl. Abschnitt 6.4.3.5). Routinedaten wurden für diesen Leistungsbereich jedoch ausschließlich zum Abgleich und zur Ergänzung verwendet.

#### **6.1.4.3.2 Kosten und Mengen im Leistungsbereich Krankenhaus**

Es stehen die Nettokosten der BARMER GEK, das heißt die abgerechneten Kosten der Krankenkasse nach Bereinigung eventueller Transferzahlung anderer Sozialversicherungsträger und nach Abzug eventueller Zuzahlungen, zur Verfügung.

Ein KH-Fall mit Depression im Jahr 2010 ist definiert als voll-, teil-, vor- oder nachstationärer Fall mit Hauptdiagnose der ICD-Obergruppe „F32“ oder „F33“, der frühestens am 01.01.2010 begann und spätestens am 31.12.2010 endete, mit Stand Juli 2011 abgerechnet und somit vollständig im Datensatz dokumentiert ist. Kosten für KH-Aufenthalte wurden ab dem Tag der ambulanten Erstverordnung eines Antidepressivums im Jahr 2010 (vgl. Tabelle 204) erhoben. Versicherte können mehrere KH-Aufenthalte mit voll-, teil-, vor- oder



nachstationärer Behandlungsart haben. Entsprechend der vorliegenden Behandlungsart variieren die abgerechneten tagesgleichen Pflegesätze und die Gesamtkosten je Versichertem.

#### **6.1.4.3.3 Kosten und Mengen bei Krankengeld / Arbeitsunfähigkeit**

Zur Ermittlung der AU wurden sämtliche vorliegenden Krankenscheine mit einer ICD-Diagnose der Obergruppen „F32“ oder „F33“ und einer abgeschlossenen Arbeitsunfähigkeitszeit im Jahr 2010 ab dem Datum der Erstverordnung eines untersuchungsrelevanten Antidepressivums bezüglich Kosten und Dauer je Versichertem ausgewertet.

Nach der in der Regel 6-wöchigen Entgeltfortzahlung des Arbeitgebers leistet die GKV Krankengeldzahlungen (siehe §§ 44 ff. SGB V [81]). Anspruch auf Krankengeld und gegebenenfalls Höhe des Krankengeldes variiert abhängig vom Versichertenstatus (beispielsweise Mitglied, familienmitversichert, freiwillig versichert), Einkommen, Art des Beschäftigungsverhältnisses und ob gegebenenfalls überhaupt ein Beschäftigungsverhältnis vorliegt (Hausfrau / -mann, Arbeitslosigkeit).

Für eine vergleichende Kostenanalyse des Krankengelds zwischen Versicherten mit unterschiedlicher medikamentöser Depressionstherapie muss für die Ungleichverteilung des Anspruchs auf Krankengeld unter den Versicherten kontrolliert werden. Hierfür notwendige Informationen (siehe vorheriger Textabschnitt) liegen in den Daten nicht oder nicht detailliert genug vor, um diese Kontrolle zu gewährleisten. Entsprechend werden Krankengeldkosten zwar ab Erstverordnung eines Antidepressivums in 2010 ermittelt, jedoch den unterschiedlichen Wirkstoffen zu gleichen Teilen zugerechnet.

#### **6.1.4.3.4 Kosten und Mengen im Leistungsbereich ambulante Versorgung**

Der Krankenkasse werden von der KV beispielsweise ärztliche Diagnosen je Behandlungsfall und ärztliche Leistungen in Form von Gebührenordnungspositionen (GOP) aus dem EBM [79] übermittelt. Der Arzt rechnet pro Quartal und Patient *einen* Behandlungsfall ab. Dies ist unabhängig davon, wie oft und wann der Patient in ärztlicher Behandlung war. Dieser eine Behandlungsfall zum Zweck der Abrechnung enthält sämtliche Diagnosen, die der Patient hatte und die behandelt wurden, ohne Angabe des Behandlungsdatums. Die Daten lassen keine direkte Verknüpfung zwischen einer ärztlich erbrachten Leistung und einer ärztlich gestellten Diagnose zu.

Anders als im KH fehlt damit die Information, ob beispielsweise die Leistung „verbale Intervention bei psychosomatischen Krankheitszuständen“ (GOP 35100) zur Behandlung einer „Depression“ oder zur Behandlung einer im abgerechneten Behandlungsfall ebenfalls diagnostizierten vorliegenden „Bulimie“ erbracht wurde. Dieser Konflikt ist bei der Erhebung indikationsbezogener Kosten im ambulanten Bereich nicht abschließend aufzulösen. Unter Verzicht auf eine Erhebung der *gesamten* ärztlichen Leistungen und Kosten beispielsweise für eine Ohrreinigung wurden daher folgende Schritte zur Eingrenzung der *ambulanten Behandlungskosten für die Indikation Depression* gewählt.

- a) Es werden nur Kosten für ärztliche Leistungen ermittelt, die von den Arztfachgruppen Hausarzt (HA), Facharzt (FA) Psychiatrie, psychologischer Psychotherapeut oder Laborarzt erbracht wurden.
- b) Für die Arztgruppen HA, FA Psychiatrie und psychologischer Psychotherapeut wurden nur Leistungen analysiert, bei denen im Quartal ein Fall mit den Diagnosen F32.0, F32.1, F32.2, F32.8, F32.9, F33.0, F33.1, F33.2, F33.8, F33.9 verschlüsselt wurde.
- c) Für die ausgewählten Behandlungsfälle der ausgewählten Facharztgruppen wurden Kataloge von Leistungen analysiert, die für eine Referenzpopulation (n = 1015) erbracht wurden, die im Jahr 2010 *ausschließlich* die oben genannten Depressionsdiagnosen und keinerlei weitere Diagnosen hatten.

Bei Laborärzten wird in vielen Fällen keine Diagnose verschlüsselt. Hier war der selektierte Katalog der erbrachten Leistungen maßgeblich. Leistungen der Laborärzte wurden weiterhin nur in den Quartalen ausgewertet, in denen parallel bei HA, FA Psychiatrie oder psychologischem Psychotherapeuten eine Depressionsdiagnose vorlag.

Die so selektierten Leistungen wurden, gruppiert nach HA, FA Psychiatrie, psychologischer Psychotherapeut und sortiert nach Häufigkeit, einem Arzt zur Selektion eines abschließenden Katalogs depressionsrelevanter Leistungen übergeben.

Mit der geschilderten Eingrenzung von Arztgruppen und Leistungen wird zumindest gewährleistet, dass relevante regelhafte Leistungen zur Behandlung psychischer Erkrankungen erhoben werden. Kernmerkmale der selektierten Population sind „mittlere oder schwere Depression“ und medikamentöse Therapie mit mindestens einem Antidepressivum. Daher ist anzunehmen, dass die selektierten Leistungen zur Depressionbehandlung erbracht werden.

Laut Beschluss des Bewertungsausschusses von 2009 [85] in Verbindung mit § 87d SGB V [81], der besagt, dass der Punktwert für 2010 und 2011 fortgeschrieben wird, werden die erhobenen Leistungen des Jahres 2010 zum bundeseinheitlichen Punktwert von 3,5048 Cent bewertet [86].

Verwendet wurde der EBM-Katalog der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) [79] mit Stand vom 01.05.2011 für gültige Ziffern im Jahr 2010. Leistungen der BARMER GEK wurden ca. zu 5 % über regionale Ziffern, kenntlich über eine Buchstabenergänzung am Ende der GOP, vergütet. Diese regionalen Ziffern wurden zu den Punktwerten der analogen bundeseinheitlichen GOPs bewertet.

Die erhobenen ambulanten Leistungen werden mit Angabe eines Datums abgerechnet. Entsprechend wurden die ambulanten Kosten ab dem Datum der Erstverordnung eines Antidepressivums erhoben und dem erstverordneten Antidepressivum zugeschrieben.

### **6.1.5 Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung**

Zum besseren Verständnis wurden die Kostendaten tabellarisch aufbereitet und zusammenfassend dargestellt. Die Darstellung erfolgte für alle Prüfsubstanzen und Komparatoren der gesundheitsökonomischen Evaluation.

Die einzelnen Kostenparameter wurden zusammengeführt und als Nettokosten pro Patient für eine Zeitspanne von 2 Monaten (Zykluslänge des Markov-Modells) quantifiziert. Diese Kosten gingen in das entscheidungsanalytische Modell als Inputparameter ein.

### 6.1.6 Expertenbefragung

Konsultationen mit und Befragungen von Experten waren in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung aus verschiedenen Gründen erforderlich:

- 1) zur Modellkonzepterstellung; d. h. um die Versorgungspfade bei der Behandlung depressiv erkrankter Patienten, die im Modell dargestellt werden, im Hinblick auf ihre Übereinstimmung mit der Versorgungsrealität zu überprüfen,
- 2) zur Bestimmung der Kosten; d. h. zur Absicherung des über Leitlinien oder recherchierte Versorgungs- / Kostenstudien definierten Ressourcenverbrauchs in der ambulanten oder stationären Versorgung der Patienten bzw. zur Festlegung dieses Verbrauchs, wenn andere Informationsquellen nicht verfügbar waren.

Experten für die Befragung wurden auf 2 Wegen rekrutiert. Zum einen wurden zufällig Ärzt(inn)en über die KV Nordrhein identifiziert. Für den E-Mail-Kontakt wurde auf die von den Ärzt(inn)en selbst angegebenen E-Mail-Adressen zurückgegriffen. Zum anderen wurde auf einen bereits bestehenden Expertenpool zurückgegriffen (zur Auswahl siehe Danner et al. [87]). Es wurden sowohl niedergelassene Allgemeinmediziner, niedergelassene Fachärzte der Psychiatrie als auch Fachärzte bzw. Experten der Psychiatrie / Psychotherapie / Psychosomatischen Medizin im stationären Sektor kontaktiert.

Die Expertenbefragung wurde online durchgeführt. Insgesamt wurden 118 Ärzte per E-Mail angeschrieben, von denen ca. 70 % niedergelassene Allgemeinmediziner, 17 % niedergelassene Fachärzte der Psychiatrie und 13 % Fachärzte bzw. Experten im stationären Bereich waren.

Ein strukturierter Fragebogen mit Fragen zu folgenden Themenbereichen wurde elektronisch versandt:

- Versorgung depressiver Patienten (Aufteilung der Versorgung durch Allgemeinmediziner und Fachärzte; Erstkontakt versus Folgebehandlung)
- (Weiter-)Behandlungsstrategien (Anteil begleitender Psychotherapie bei Patienten, die pharmakologisch behandelt werden; Wechsel des Antidepressivums, Kombination von Antidepressiva, Augmentationsbehandlung)
- Häufigkeit der Hospitalisierung / stationäre Rehabilitationsmaßnahme depressiver Patienten
- ambulante Versorgung (Häufigkeit der Arztbesuche / abgerechnete EBM-Ziffern, Monitoring, Kontrolluntersuchungen)
- natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die Beantwortung wurde zunächst statistisch deskriptiv ausgewertet. Alle Fragen und die Antworten unter besonderer Berücksichtigung der abweichenden Voten sind im Anhang einsehbar (siehe Anhang F, Tabelle 195 und Tabelle 196). Sofern möglich wurde bei

abweichenden Angaben näherungsweise ein Mittelwert aus den Antworten der Expertenbefragung gebildet. Wenn aufgrund sehr stark differierender Voten keine Einigung möglich war, wurde dies mit einem klinischen Sachverständigen besprochen.

Weiterhin war ein klinischer Experte Teil der externen Sachverständigengruppe. Er wurde zur Überprüfung der Plausibilität des Modellkonzepts und der Modellannahmen, d. h. der Augenscheinvalidierung des Modells, konsultiert.

## 6.1.7 Modellkalkulation

### 6.1.7.1 Basisfallanalyse

Auf der Nutzenseite flossen in die Basisfallanalyse die Effektschätzer aus adjustierten indirekten Vergleichen ein. Für die Endpunkte Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ im über die Studiendauer hinausgehenden 12-Monats-Zeitraum wurden Effektschätzer aus direkten Vergleichen genommen. Im Falle von MTC Meta-Analysen wurden die Effektschätzer genutzt, die aus einem konsistenten Netzwerk resultierten (Hauptergebnis der aktualisierten Nutzenbewertung, siehe Tabelle 14, Tabelle 17, Tabelle 20, Tabelle 23, Tabelle 24 und Tabelle 25). Referenzgruppe in der Kosten-Nutzen-Bewertung war die Placebo-Therapie. Hierbei wurde die Grundannahme getroffen, dass die Placebogruppe der eingeflossenen Studien die Gruppe der Patienten ohne medikamentöse Behandlung hinreichend widerspiegelt (Do-nothing-Alternative). Somit ging die Wahrscheinlichkeit, in der Placebogruppe einen Endpunkt zu erreichen, in die Modellierung als Basiswahrscheinlichkeit ein.

Für die Berechnungen der Übergangswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Interventionen im Modell mussten die in der Nutzenbewertung ermittelten Basiswahrscheinlichkeiten, d. h. die für die Placebogruppe der Nutzenbewertung im Median ermittelte Wahrscheinlichkeit, einen Endpunkt zu erreichen, zunächst in Odds umgerechnet werden. Diese wurden dann mit dem jeweiligen interventionsbezogenen „Odds Ratio“ (OR) (d. h. den Effektschätzern aus der aktualisierten Nutzenbewertung) multipliziert. Zuletzt wurden diese neu generierten interventionsbezogenen Odds wieder in Wahrscheinlichkeiten umgerechnet, die dann im Modell als Übergangswahrscheinlichkeiten verwendet wurden [88]. Weiterhin wurden Wahrscheinlichkeiten, die nicht für die Länge des Modellzyklus von 2 Monaten angegeben waren, auf 2 Monate umgerechnet. Diese Umrechnung wurde mithilfe der folgenden Formel vorgenommen:

$$r = -[\ln(1 - p)]/t$$

wobei r: Inzidenzdichte (rate), p: Wahrscheinlichkeit (probability), t: Zeit (time)

Hierbei wird zunächst unter Annahme einer konstanten Inzidenzdichte r innerhalb des Zeitintervalls t1 aus der Wahrscheinlichkeit im Zeithorizont 1 (p1) die Inzidenzdichte berechnet. Anschließend wird die Formel nach p aufgelöst und damit aus der Inzidenzdichte r für den Zeithorizont 2 (t2) die entsprechende Wahrscheinlichkeit p2 berechnet.

Auf der Kostenseite flossen die in der Kostenübersicht zusammengefassten Kosten (siehe Abschnitt 6.4.6) in das Modell ein.

In der Basisfallanalyse werden für die verschiedenen Analysezeithorizonte und Perspektiven die Erwartungswerte für die Gesamtkosten und Effekte (je Endpunkt) berechnet. Basierend auf den Erwartungswerten des Nutzens und der Kosten der Komparatoren werden, falls möglich, Effizienzgrenzen erstellt. Für die zu evaluierenden Prüfsubstanzen (Venlafaxin,

Mirtazapin, Bupropion, Duloxetin) werden basierend auf den Effizienzgrenzen die Erwartungswerte für den Net Health Benefit (NHB) berechnet. Mit dem Ansatz des NHB wird der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis bestimmt. Dieser Ansatz wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert.

### 6.1.7.2 Ermittlung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises und Darstellung von Unsicherheit

Ziel der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine Einschätzung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises für die Prüfsubstanzen. Weiterhin sollten die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung auch in Sensitivitätsanalysen auf ihre Unsicherheit untersucht werden. Dabei ist eine für die Effizienzgrenze passende Darstellung der Unsicherheit zu wählen. Mit dem Net Health Benefit (NHB) wird ein etabliertes Verfahren zur Darstellung von Ergebnissen aus probabilistischen Sensitivitätsanalysen gewählt, das in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung zugleich als Verfahren zur Ermittlung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises dient. In Kürze sei das Verfahren hier allgemein vorgestellt.

Auf Basis des Erwartungswerts des NHB der Prüfsubstanzen kann über die weitere Berechnung des kostenbereinigten (Zusatz-)Nutzens der Prüfsubstanzen ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis abgeleitet werden.

Der inkrementelle NHB ist unabhängig von der Nutzung in der Effizienzgrenze definiert als:

$$\text{NHB} = (\mu_{E1} - \mu_{E2}) - \frac{(\mu_{C1} - \mu_{C2})}{\lambda}$$

Mit:

NHB = Net Health Benefit, kostenbereinigter Zusatznutzen.

$\mu_{E1}$  = Erwartungswert für den Nutzen (Effektschätzer) für Intervention 1 (Mittelwert)

$\mu_{E2}$  = Erwartungswert für den Nutzen (Effektschätzer) für Intervention 2 (Mittelwert)

$\mu_{C1}$  = Erwartungswert für die Kosten für Intervention 1 (Mittelwert)

$\mu_{C2}$  = Erwartungswert für die Kosten für Intervention 2 (Mittelwert)

$\lambda$  = Schwellenwert zur Bestimmung der Kosteneffektivität einer Intervention, entspricht dem Kehrwert der Steigung des letzten (und gegebenenfalls extrapolierten) Segments der Effizienzgrenze für kosteneffektive Interventionen (maximale Zahlungsbereitschaft für den Zusatznutzen)

Der erste Teil der Formel definiert den Zusatznutzen von Intervention 1 gegenüber Intervention 2 ohne Berücksichtigung von Zusatzkosten. Der zweite Teil der Formel berechnet die Kostenbereinigung als Division der inkrementellen Kosten durch  $\lambda$  (d. h. der

Kehrwert der Steigung des letzten Segments der Effizienzgrenze). Dieser zweite Teil der Formel steht damit für den Zusatznutzen, der aufgrund der Zusatzkosten für die Intervention 1 gegenüber der Intervention 2 erforderlich ist, damit die Intervention 1 ebenfalls als kosteneffektiv zu bewerten ist.

Folglich bestimmt der NHB als Differenz aus Teil 1 und Teil 2 der obigen Formel den kostenbereinigten Zusatznutzen bei Investition in Intervention 1 anstelle von Investition in die Intervention 2, die bereits Teil der Effizienzgrenze ist. Damit sich ein kostenbereinigter Zusatznutzen ergibt, der besser oder vergleichbar mit der aktuell am Markt verfügbaren kosteneffektiven Intervention ist, muss gelten:

$$(\mu_{E1} - \mu_{E2}) \geq \frac{(\mu_{C1} - \mu_{C2})}{\lambda} \text{ bzw. } \text{NHB} \geq 0$$

Ist der NHB in etwa gleich 0, so liegt Intervention 1 auf der Effizienzgrenze, die durch die Steigung ( $1/\lambda$ ) des letzten Segments der Effizienzgrenze bestimmt wird, und kann im Vergleich zu den die Effizienzgrenze bildenden (per definitionem kosteneffektiven) Interventionen ebenfalls als kosteneffektiv bewertet werden. Entsprechend wurde der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis mittels der NHB-Formel durch Umformung und Berechnung der maximalen Arzneimittelkosten ermittelt, die notwendig sind, um zu gewährleisten, dass der NHB mindestens gleich 0 ist.

Im Regelfall ist die zu bewertende neue Intervention effektiver, aber auch kostspieliger als die effektivste Intervention in der Indikation. Damit liegt die zu bewertende neue Intervention vom letzten Punkt der Effizienzgrenze aus im oberen rechten Quadranten. Um für diesen Fall einen angemessenen Preis zu bestimmen, wurde das methodische Vorgehen beim Effizienzgrenzenansatz bisher beschrieben. Der Effizienzstandard, nach dem der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis ermittelt wird, ist die Steigung des letzten Segments der Effizienzgrenze. In grafischer Darstellung, wie in den KNB-Methoden des IQWiG beschrieben, bedeutet dies, dass die Effizienzgrenze mit dieser Steigung extrapoliert wird, bis sie den Kostenbereich der neuen Intervention abdeckt. Zur Ermittlung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises werden die Kosten der neuen Intervention so weit gesenkt, bis die neue Intervention entlang einer horizontalen Linie so weit nach links gewandert ist, dass sie auf der extrapolierten Effizienzgrenze liegt. Dieses Verfahren der Ermittlung eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises kann verallgemeinert werden für alle Interventionen in einer Indikation, also auch für diejenigen zu bewertenden (neuen) Interventionen, die weniger effektiv sind als die letzte etablierte Intervention auf der Effizienzgrenze und die daher unterhalb der Effizienzgrenze liegen. Durch Absenkung der Kosten wird die Intervention nach links verschoben, bis sie auf einem Segment der Effizienzgrenze liegt, das heißt der NHB 0 ist. Dieses bedeutet, dass die Effizienz jeder Intervention verglichen wird mit dem Abschnitt der Effizienzgrenze, der ihrer Effektivität entspricht. Auf diese Weise ist für jede zu bewertende (neue) Intervention die Effizienz der etablierten Interventionen vergleichbarer Effektivität der Vergleichspunkt.



Für eine zu bewertende Intervention wird der Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis in einem iterativen Verfahren bestimmt. Dabei wird der Basispreis der zu bewertenden Intervention um einen immer größer werdenden Faktor reduziert (der Basispreis berechnet sich aus dem Apothekenabgabepreis abzüglich Apotheken- und Herstellerrabatt). Damit sinken allmählich auch die Kosten der entsprechenden Intervention; der Punkt der Intervention wandert zur Ordinate nach links und nähert sich der Effizienzgrenze. Der NHB wird gleich 0, wenn der Punkt der Intervention die Effizienzgrenze erreicht. Der Preis des Arzneimittels, der genau bei Erreichung der Effizienzgrenze eingesetzt wird, wird als Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis betrachtet.

Sowohl die Basisfallanalysen als auch die deterministischen und die probabilistischen Sensitivitätsanalysen werden basierend auf dem NHB-Konzept durchgeführt. Bei der Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen ist zu beachten, dass die Berücksichtigung der Parameterunsicherheit zum einen die Lage mehrerer oder aller Punkte verändern kann, die die Effizienzgrenze bilden. Zum anderen kann sich auch die Lage der Prüfsubstanz verändern, die dieser Effizienzgrenze gegenübergestellt wird. Durch die NHB-Berechnung wird genau diesem Problem Rechnung getragen, da der NHB eine Funktion sowohl von Zusatznutzen und -kosten als auch der Effizienzgrenze ist und die Position der Prüfsubstanz nur deren Abstand zu der sich verlagernden Effizienzgrenze bzw. zu dem sich verlagernden letzten Segment der Effizienzgrenze abbildet.

### 6.1.7.3 Sensitivitätsanalysen

Zweck der Sensitivitätsanalysen in der Kosten-Nutzen-Bewertung ist zum einen die Identifikation der Modellparameter mit dem größten durch Parameterunsicherheit bedingten Einfluss auf den NHB der Prüfsubstanzen und zum anderen die Bestimmung eines den Erwartungswert des NHB umgebenden Bereichs für den Entscheidungsträger, da in Verhandlungen nie ein Punktschätzer realisiert werden kann. Weiterhin wurden einzelne Sensitivitätsanalysen (Szenarioanalysen) zum Vergleich des Hauptergebnisses aus der Nutzenbewertung mit alternativen Effektschätzern (siehe Abschnitt 5.3) durchgeführt, um den Einfluss der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den Erwartungswert des NHB der jeweiligen Prüfsubstanz gegenüber der Basisfallanalyse zu untersuchen. Im Rahmen der Unsicherheitsanalyse wurden deterministische Einweg-Sensitivitätsanalysen, Szenarioanalysen und probabilistische Mehrweg-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen (PSA) werden über die Berechnung und Mittelung der jeweiligen NHB-Erwartungswerte für die Prüfsubstanzen in 10 000 Durchläufen dargestellt. Bei jedem Durchlauf können sich sowohl die Effizienzgrenze als auch die Lage der Prüfsubstanz relativ zu der Effizienzgrenze und somit der jeweilige NHB-Erwartungswert verändern. Das Vorgehen entspricht den internationalen Empfehlungen der gemeinsamen Modeling Good Research Practices Task Force Working Group der ISPOR und SMDM [49] und wird im Folgenden in den Abschnitten 6.1.7.3.2 bis 6.1.7.3.4 näher beschrieben.

### **6.1.7.3.1 Darstellung der Unsicherheit für den Entscheidungsträger**

Die Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit werden als Tornadodiagramme dargestellt, die die Auswirkungen der Variation verschiedener Modellparameter auf den berechneten Erwartungswert des NHB der jeweiligen Prüfsubstanz aufzeigen. In einem Tornadodiagramm werden mehrere seriell durchgeführte Einweg-Sensitivitätsanalysen unterschiedlicher Modellparameter zusammen dargestellt. Jeder Modellparameter wird separat in einer Einweg-Sensitivitätsanalyse innerhalb definierter Grenzen (zum Beispiel 95 %-Konfidenzintervalle der Modellparameter) variiert. Der Einfluss auf die Zielgröße wird im Diagramm als eigener Balken dargestellt. Der Balken gibt den Einfluss an, die die Unsicherheit des untersuchten Parameters auf das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung (NHB-Erwartungswert des jeweiligen Endpunkts) hat. Im Tornadodiagramm werden die Parameter entsprechend ihrem Einfluss auf die Zielgröße üblicherweise mit abnehmender Balkenlänge von oben nach unten sortiert.

Wie die gesamte Unsicherheit um einen Erwartungswert für einen Erstattungspreis, deren Umfang aus den PSA ablesbar wird, dem Entscheidungsträger darzustellen ist, ist in der internationalen gesundheitsökonomischen Literatur derzeit nicht geklärt. Eine Entscheidung bzw. eine Verhandlung über einen Erstattungsbetrag muss aber mit dem Wissen des Erwartungswerts und eines darumliegenden Korridors geführt werden. Mit der Angabe der Interquartilsregion wird dem Entscheidungsträger ein Korridor eröffnet.

### **6.1.7.3.2 Deterministische Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der Basisfallanalyse und zur Identifikation von sensitiven Modellparametern, d. h. von Modellparametern, die bei Variation ihrer Werte einen deutlichen Einfluss auf das Basisfallanalyseergebnis zeigen, wurden unterschiedliche deterministische Einweg-Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die im Folgenden kurz erläutert werden. Dazu gehört auch die Darstellung der Parameterunsicherheit der eingegangenen Basiswahrscheinlichkeiten (siehe Abschnitt 6.1.7.3.2.2).

#### **6.1.7.3.2.1 Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der Parameterunsicherheit der verwendeten Modellparameter auf den Net Health Benefit**

Auf der Nutzenseite flossen in der Basisfallanalyse die Effektschätzer für den Placebovergleich aus den MTC Meta-Analysen auf Basis des konsistenten Netzwerks bzw. den direkten Vergleichen (falls Verfahren nach Bucher angewendet) in das Modell ein. Die Parameterunsicherheit dieser Effektschätzer wurde basierend auf dem 95 %-Credible Interval bzw. Konfidenzintervall in seriellen Einweg-Sensitivitätsanalysen untersucht. Auf der Kostenseite werden alle Kosten, d. h. für ambulante, stationäre und psychotherapeutische Behandlungen, in deterministischen Sensitivitätsanalysen untersucht.

Als Unter- bzw. Obergrenze wurden für die Basiswahrscheinlichkeiten Ansprechen die 25 %- und 75 %-Quantile der empirischen Verteilung für die Placeboraten aus den eingeschlossenen

Studien verwendet. Die bedingte Basiswahrscheinlichkeit für eine Remission wurde beibehalten wie in der Basisfallanalyse. Somit wurde die Basiswahrscheinlichkeit für eine Remission durch die Variation der Basiswahrscheinlichkeit für ein Ansprechen unter Placebo indirekt variiert (korrelierende Modellparameter). Für die Odds Ratios für Ansprechen und Remission wurden die jeweiligen 95 %-Credible Intervals der aus der MTC Meta-Analyse des konsistenten Netzwerks errechneten OR verwendet. Für die Basiswahrscheinlichkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLDS) wurden die 95 %-Konfidenzintervalle für den Mittelwert verwendet (vgl. Tabelle 71). Analog wurden für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLDS) deren 95 %-Credible Intervals verwendet. Ober- und Untergrenzen für ambulante und stationäre Kosten sowie Psychotherapiekosten ergaben sich aus der Kostenverteilung für den entsprechenden Leistungsbereich in den Routinedaten der BARMER GEK für die Zielpopulation „Kohorte Erstlinie“ (vgl. Abbildung 10 bzw. Anhang F, Tabelle 195). Verwendet wurde das auf 1 normierte 95 %-Konfidenzintervall der jeweiligen Kostenverteilung.

Die Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen wurden für jede Prüfsubstanz je Endpunkt als Tornadodiagramm dargestellt. Anhand der Tornadodiagramme lässt sich der Einfluss ablesen, den die Veränderung der jeweiligen Modellparameter auf den NHB-Erwartungswert hat.

Neben der univariaten Prüfung des Einflusses der Modellvariablen dienen diese deterministischen Sensitivitätsanalysen der Selektion der relevanten Variablen für die probabilistischen Sensitivitätsanalysen. Inputparameter, die eine Veränderung des NHB-Erwartungswerts einer Prüfsubstanz um mehr als 10 % verursachen, gingen in die probabilistischen Sensitivitätsanalysen ein.

#### **6.1.7.3.2.2 Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit unter Placebo auf den Net Health Benefit**

Zusätzlich zu den oben genannten Sensitivitätsanalysen zur Identifikation der Parameter mit großer Unsicherheit und Einfluss auf die Ergebnisse aus den Basisfallanalysen wurden deterministische Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Darstellung des Einflusses der Basiswahrscheinlichkeit durchgeführt. Hintergrund dieser Sensitivitätsanalysen ist, dass die deutsche Population der Patienten mit einer Depression gegebenenfalls nicht identisch ist mit den in die Studien eingegangenen Populationen, sodass die Basiswahrscheinlichkeit anders ausfallen könnte. Die Sensitivitätsanalysen ermöglichen, unter Variation der Basiswahrscheinlichkeit für das Erreichen eines Endpunkts unter Placebo, für die deutsche Population, bei einer gegebenen Wahrscheinlichkeit aus der in den Studien erhobenen Spanne den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz ablesen zu können.

#### **Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo**

In einer deterministischen Einweg-Sensitivitätsanalyse wurde der Modellparameter Ansprechrate bei Placebo über die gesamte Spannweite der vorliegenden Studien (Min, Max) variiert.

Für den Endpunkt Ansprechen wurden Abbildungen erstellt, in denen der NHB der jeweiligen Prüfsubstanz für den Endpunkt Ansprechen in Abhängigkeit von der Basiswahrscheinlichkeit dargestellt wird.

### **Basiswahrscheinlichkeit für Remission unter Placebo**

In einer deterministischen Einweg-Sensitivitätsanalyse wurde der Modellparameter Ansprechrate bei Placebo über die gesamte Spannweite der vorliegenden Studien (Min, Max) variiert, während die bedingte Wahrscheinlichkeit für Remission bei vorherigem Ansprechen gleich gehalten wurde wie in der Basisfallanalyse (korrelierende Parameter). Für Remission unter Placebo ergaben sich durch die Variation der Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen bei Placebo die in der Tabelle 72 angegebenen Parameterwerte aus folgender Funktion:  $P(\text{Remission}) = P(\text{Ansprechen}) * P(\text{Remission}|\text{Ansprechen})$ . Für den Endpunkt Remission wurden Abbildungen erstellt, in denen der NHB der jeweiligen Prüfsubstanz für den Endpunkt Remission unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeiten von Ansprechen gegenübergestellt wird.

### **Basiswahrscheinlichkeit für gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) unter Placebo**

In einer deterministischen Einweg-Sensitivitätsanalyse wurde der Modellparameter QLDS-Differenz bei Placebo basierend auf der Standardabweichung variiert. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) wurden Abbildungen erstellt, in denen der NHB der jeweiligen Prüfsubstanz unterschiedlichen Basiswerten gegenübergestellt wird.

#### **6.1.7.3.3 Szenarioanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den NHB-Erwartungswert der jeweiligen Prüfsubstanz**

In den Szenarioanalysen wurden mehrere Modellparameter gleichzeitig verändert. Anschließend wurden Effizienzgrenzen erzeugt und der NHB-Erwartungswert sowie der Erstattungspreis für die Prüfsubstanzen berechnet.

Es ist grundsätzlich zu fordern, dass für jeden Endpunkt, zu dem Ergebnisse auf einem indirekten Vergleich beruhen, Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 5.3 beschrieben umfassen diese Sensitivitätsanalysen für Endpunkte, für die eine MTC Meta-Analyse gerechnet werden konnte, die Überprüfung mit Ergebnissen aus direkten Vergleichen, MTC Ergebnissen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool sowie mit MTC Ergebnissen basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen.

#### **Szenarioanalyse 1: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen**

In der Basisfallanalyse wurden für die Modellparameter die Schätzer aus der MTC Meta-Analyse auf Basis des konsistenten Netzwerks eingesetzt. Für diese Szenarioanalyse wurden MTC Meta-Analysen auf Basis des konsistenten Netzwerks mit alternativen A-priori-Verteilungen berechnet. Die A-priori-Verteilungen wurden dabei variiert für die

studienpezifischen Baselinewahrscheinlichkeiten, die Basisparameter und die Varianz zwischen den Studien. Mit diesen alternativen Schätzern wurden Effizienzgrenzen erstellt und der NHB-Erwartungswert sowie der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis berechnet (MTC Set 1 und Set 2). Die Effektschätzer sind in Tabellen gegliedert nach Endpunkten in Abschnitt 5.3 beschrieben, siehe beispielsweise Tabelle 15 für Remission; die gewählten A-priori-Verteilungen sind in Anhang H für binäre Endpunkte einzusehen.

### **Szenarioanalyse 2: MTC-Ergebnisse basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool**

Werte der Schätzer aus der MTC Meta-Analyse über den gesamten Studienpool wurden herangezogen, d. h. es wurden auch die Studien eingeschlossen, die in der Hauptanalyse aufgrund inkonsistenter Ergebnisse ausgeschlossen worden waren, und im Anschluss Effizienzgrenzen erstellt. Daraus konnten der NHB-Erwartungswert sowie der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis berechnet werden. Da für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Studien wegen Inkonsistenz des Netzwerks ausgeschlossen werden mussten, wurde diese Szenarioanalyse nicht notwendig (vgl. Abschnitt D.4.6). Vorgehen und Ergebnis zur Selektion konsistenter Studien sowie berechnete MTC-Effektschätzer aus dem konsistenten Studienpool bzw. dem Studienpool vor Ausschluss von Studien, die zur Inkonsistenz beitragen, finden sich gegliedert nach Endpunkten in Abschnitt 5.3.

### **Szenarioanalyse 3: Ergebnisse basierend auf direkten Vergleichen**

Für die Modellparameter wurden die Schätzer aus den direkten Vergleichen herangezogen. Dann wurden die Effizienzgrenzen erstellt. Damit konnten der NHB-Erwartungswert und der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis der Prüfsubstanzen berechnet werden. Effekte aus direkten Vergleichen finden sich gegliedert nach Endpunkten in Abschnitt 5.3. Falls für eine Substanz kein direkter Schätzer vorlag, ging diese Substanz nicht in die Analyse ein.

#### **6.1.7.3.4 Probabilistische Sensitivitätsanalysen**

Im zweiten Schritt wurden im Rahmen von probabilistischen Sensitivitätsanalysen simultan alle Parameter variiert, die in den deterministischen Sensitivitätsanalysen einen relevanten Einfluss gezeigt hatten, d. h. zu einer Veränderung des NHB um mehr als 10 % führten.

Alle entsprechenden Modellparameter werden in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse gleichzeitig basierend auf ihren Messfehler variiert. Für jeden Endpunkt wird eine separate probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die probabilistischen Sensitivitätsanalysen zeigen zusammenfassend die multivariate Unsicherheit des Net Health Benefit und der daraus ermittelten zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise der einzelnen Prüfsubstanzen.

Die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen bilden die Grundlage für die methodisch adäquate Untersuchung des Einflusses der Parameterunsicherheit auf das Zielergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung und sind somit zusammen mit den

Basisfallergebnissen auch Grundlage der Diskussion und Interpretation der KNB-Ergebnisse. Es wurde eine Monte-Carlo-Simulation zweiter Ordnung mit 10 000 Durchläufen in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Dargestellt werden die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalyse als NHB und Erstattungspreis jeweils mit Interquartilsregion für die jeweilige Prüfsubstanz.

Aufgrund der Korrelation des Parameters Remission mit dem Parameter Ansprechen wurde wie oben so vorgegangen, dass nur die Parameter des Ansprechens als Verteilung in die probabilistische Sensitivitätsanalyse eingingen und die bedingte Wahrscheinlichkeit für Remission deterministisch mit demselben Wert wie in der Basisfallanalyse einging. Die Wahl der Verteilungsannahmen und Berechnungen der Verteilungsparameter entsprach dem internationalen Standard [49]. Für Wahrscheinlichkeiten wurde eine Beta-Verteilung für binomiale Verteilungen angenommen. OR wurden logarithmiert. Für die logarithmierten OR wurde eine Normalverteilung angenommen. Für die Mittelwertdifferenz des QLDS wurde (wie in der Nutzenbewertung) ebenfalls eine Normalverteilung angenommen. Für die auf 1 normierten Kosten wurde ebenfalls eine Normalverteilung angenommen.

### 6.1.8 Modellvalidierung

Ein Schlüsselement der Validierung befasst sich mit der Frage, ob das Modell den Sachverhalt der Fragestellung und der Erkrankung korrekt abbildet [89]. Die Plausibilität (Augenscheinvalidität) bezieht sich insbesondere auf die Auswahl der Modellierungstechnik, das Modellkonzept, die Datenbeschaffung und die Erarbeitung der funktionalen Beziehungen. Die Augenscheinvalidität des Modells wurde von einem klinischen Experten geprüft.

Ein zweites Schlüsselement der Validierung setzt sich mit der korrekten Implementierung des Modells auseinander, der sogenannten „technischen Validierung“. Diese erfolgte durch die externen Sachverständigen. Alle in das Modell eingehenden Gleichungen wurden separat getestet, bevor sie in das Modell eingefügt wurden. Hierdurch sollen ihre korrekte Wiedergabe und die richtige Ergebnisgenerierung für die eingegebenen Werte sichergestellt werden. Die Gleichungen wurden auch anhand von Extremwerten berechnet, um zu überprüfen, ob keine Probleme in diesen Bereichen auftreten.

Alle Modellparameter, die im Modell mit einer mathematischen Funktion berechnet wurden, wurden vorab manuell in EXCEL berechnet und dann mit den vom Modell berechneten Parameterwerten verglichen. Zusätzlich wurden einzelne Outputparameter des Modells (zum Beispiel Kosten etc.) über einen oder mehrere Zyklen durch einen Abgleich in dieser Form verifiziert. Dies betrifft insbesondere die Kosten pro Zustand, die Übergangskosten und die Pfadwahrscheinlichkeiten. Zusätzlich wurden für selektierte Parameter (zum Beispiel Übergangswahrscheinlichkeiten etc.) die Werte der statistischen Unsicherheitsintervalle eingegeben, um die Rechenbarkeit des Modells zu prüfen. Bei Unterschieden wurde die Fehlerquelle identifiziert und korrigiert. Die Ergebnisse des Modells sind mit den in EXCEL berechneten Ergebnissen identisch.

Darüber hinaus wurden im Modell Faktoren zum An- und Ausschalten einzelner Modellparameter implementiert und genutzt, um die korrekte Rechnung von kombinierten Modellparametern (beispielsweise Pfadwahrscheinlichkeiten, Kostensummen etc.) über einen bestimmten Zeithorizont zu prüfen. Zusätzlich wurde die mathematische Rechnung der Pfade der Markov-Zustände mit entsprechenden Berechnungen in EXCEL verifiziert. Bei Diskrepanzen wurde die Fehlerquelle identifiziert und korrigiert. Die Ergebnisse des Modells (für einen Zyklus ausgehend von einem der Markov-Zustände) sind mit den in EXCEL berechneten Ergebnissen identisch.

In der quasiexternen Validierung wurden die vom Modell prädizierten Werte für den medizinischen Effekt in den Endpunkten Ansprechen, Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ im Kurzzeithorizont von 2 Monaten mit den Effektschätzern aus der Nutzenbewertung verglichen. Zusätzlich wurden die vom Modell prädizierten Gesamtkosten im Kurzzeithorizont von 2 Monaten mit den Gesamtkosten der Kostenparametererhebung über 2 Monate verglichen.

Die Berechnung des Erwartungswerts des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises auf Basis des Net Health Benefit wurde sowohl via Augenscheinvalidität (beispielsweise Diskrepanzen in der zu erwartenden Richtung und Größe des NHB) als auch rechnerisch im Modell geprüft, indem der berechnete Wert nach Anpassung der Arzneimittelkosten auf Höhe des errechneten Erstattungspreises einer Prüfsubstanz ins Modell eingesetzt wurde. Nach Analyse für den Kurzzeithorizont sollten die Effekte und Kosten der Prüfsubstanz so sein, dass die Prüfsubstanz auf der Effizienzgrenze liegt. Die Ergebnisse waren in allen Fällen korrekt.



### **6.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung bzw. Änderung der Regelung durch den G-BA im Projektverlauf**

Vorgesehen war, die Kosten-Nutzen-Bewertung, sofern sich im Projektverlauf eine Einschränkung oder Widerrufung der Zulassung der zu bewertenden Interventionen ergeben würde, an die neuen Zulassungsbedingungen anzupassen. Dieser Fall trat nicht ein.

Dasselbe gilt für Änderungen in der Regelung durch den G-BA der zu bewertenden Interventionen. Im Verlauf der Bearbeitung wurden Mirtazapin (mit Wirkung zum 10.07.2010) und Venlafaxin (mit Wirkung zum 01.01.2012) vom G-BA als Festbetragsgruppe festgesetzt. Da der Auftrag nicht angepasst wurde, wurde auch für beide Prüfsubstanzen unter Festbetragsregelung ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis ermittelt, der rein informativen Charakter hat.

## 6.2 Änderungen der Methodik im Projektverlauf

### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan. Insbesondere sei dabei hingewiesen auf folgende methodische Änderungen (unterteilt in „Ergänzungen / Präzisierungen“ und „Änderungen“ der Methodik):

**Ergänzung / Präzisierung:** Die Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden präzisiert, insbesondere in Bezug auf die der Bewertung zugrunde gelegte Population (Abschnitt 6.1.1.1). Weiterhin wurde erläutert, warum keine Subgruppen in der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet wurden (Abschnitt 6.1.1.2). Außerdem wurden die Endpunktdefinitionen (Abschnitt 6.1.1.3), die endpunktspezifische Einbindung von Prüfsubstanzen und Komparatoren in die Bewertung (Abschnitt 6.1.1.3) und die endpunktspezifisch betrachteten Zeithorizonte (Abschnitt 6.1.1.5) präzisiert.

**Änderung:** In Abschnitt 6.1.1.4 wurden die betrachteten Perspektiven zusammengefasst und damit auf 2 Perspektiven reduziert. Hiermit sollte die Anzahl der darzustellenden Effizienzgrenzen begrenzt werden. Im Vorbericht werden jetzt die Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft sowie die gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinne eingenommen, wobei aus Letzterer sowohl die indirekten Kosten als Produktivitätsausfallkosten wegen AU als auch die bei der Rentenversicherung anfallenden stationären Rehabilitationskosten (die zusätzlich jeweils separat berichtet werden) einbezogen werden.

**Änderung:** Eine unsystematische Recherche nach Informationen zur Prävalenz depressiver Episoden / Erkrankungen in Deutschland erfolgte bereits im Rahmen der Hintergrundrecherche zum Berichtsplan. Eine weitergehende systematische Recherche nach epidemiologischen Daten zur Depression, wie im Berichtsplan angekündigt, war weder im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung noch im Rahmen der Ausgaben-Einfluss-Analyse (AEA) erforderlich, da auf Routinedaten der BARMER GEK zurückgegriffen werden konnte. Innerhalb der Kosten-Nutzen-Bewertung wurde auf die Daten der aktualisierten Nutzenbewertung zurückgegriffen, die auf der Nutzenseite in das Modell eingespeist wurden. Die Wahrscheinlichkeit, in einer depressiven Episode als unbehandelter Patient einen der eingeschlossenen Endpunkte zu erreichen, wurde ebenfalls aus der aktualisierten Nutzenbewertung geschätzt. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass die Gruppe der placebobehandelten Patienten in der Nutzenbewertung die Referenz- bzw. Vergleichsgruppe von unbehandelten, akut depressiven Patienten in der Versorgungsrealität hinreichend widerspiegelt. Da die Ausgaben-Einfluss-Analyse mit Routinedaten der BARMER GEK durchgeführt wurde und sich gemäß der Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung auf die Gruppe der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression beschränkt, war eine systematische epidemiologische Recherche nach Daten für die Ausgaben-Einfluss-Analyse nicht erforderlich.

Änderung: Der Net Health Benefit (siehe Abschnitt 6.1.7.2) wurde sowohl zur Berechnung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises als auch zur Darstellung der Unsicherheit um den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis herangezogen.

Präzisierung im Abschnitt 6.1.3 Bestimmung der Kosten. Dies betrifft den Abschnitt 6.1.3.1 Ressourcenidentifikation, in dem nun konkreter auf die gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinn eingegangen wird, den Abschnitt 6.1.3.3 Bewertung der Ressourceneinheiten sowie Abschnitt 6.1.3.7 zur Bewertung der Datenqualität.

Ergänzung / Präzisierung: Es wurde ein separater Abschnitt (Abschnitt 6.1.4) zum Thema „Auswertung von Routinedaten der GKV zur Kostenbestimmung“ verfasst. In diesem Abschnitt wird präzisiert, mit welchem Ziel und nach welcher Methodik die dem IQWiG vorliegenden Routinedaten der BARMER GEK ausgewertet wurden.

Ergänzung / Präzisierung: Es wurde ein separater Abschnitt (Abschnitt 6.1.6) zum Thema „Expertenbefragung“ erstellt. In diesem Abschnitt wird präzisiert, mit welchem Ziel und wie die Expertenbefragung durchgeführt wurde.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

## **6.3 Zwischenergebnis Modell**

### **6.3.1 Modellkonzepterstellung**

#### **6.3.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

##### **6.3.1.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche**

Abbildung 11 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Publikationen in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Einschluss von Publikationen.

Nach Ausschluss von 899 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 1458 zu sichtenden Treffern.

1382 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 76 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 37 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen (siehe Tabelle 31). Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds im Anhang B.

Die verbliebenen 39 gesundheitsökonomischen Publikationen, die eine Modellierung enthielten, erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für den Vorbericht definierten Kriterien zum Einschluss von Publikationen.

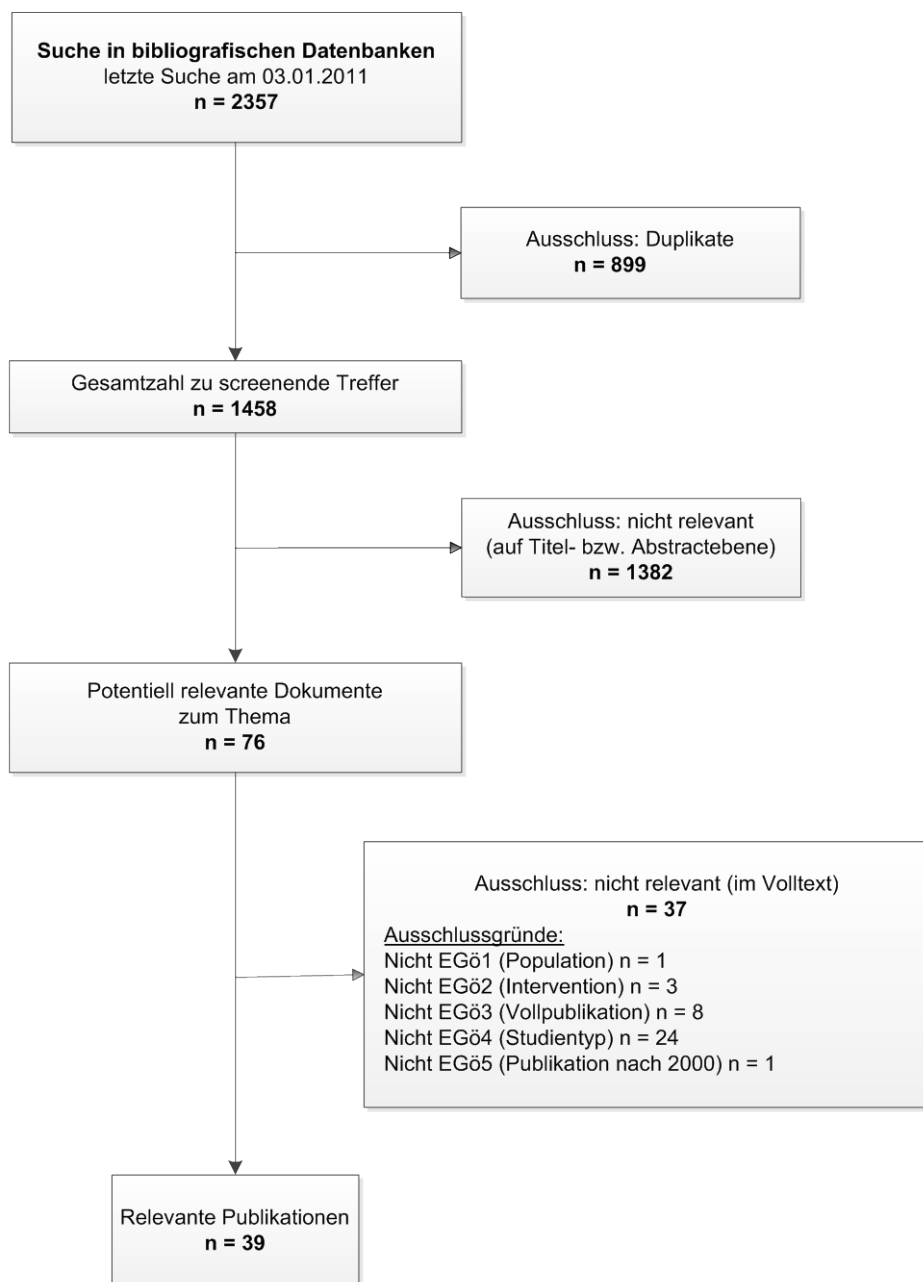


Abbildung 11: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

### 6.3.1.1.2 Ergebnis der Suche in weiteren Quellen

Auf der Seite des National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK) sowie auf der Seite des TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Erstattungsbehörde für zahnärztliche und pharmazeutische Produkte, Schweden) konnten 2 weitere HTA identifiziert werden, die eine gesundheitsökonomische De-novo-Modellierung zur Pharmakotherapie bei der Depression enthielten und die den in Tabelle 31 festgelegten Einschlusskriterien für gesundheitsökonomische Publikationen entsprachen.

### 6.3.1.1.3 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten gesundheitsökonomischen Publikationen genannt.

### 6.3.1.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die genannten Suchschritte konnten insgesamt 41 gesundheitsökonomische Publikationen identifiziert werden, die eine Modellierung enthielten (siehe auch Tabelle 37). Diese wurden daraufhin geprüft, ob sie entweder zur Erstellung des Modellkonzepts oder für den späteren Abgleich mit den Modellierungsergebnissen genutzt werden konnten.

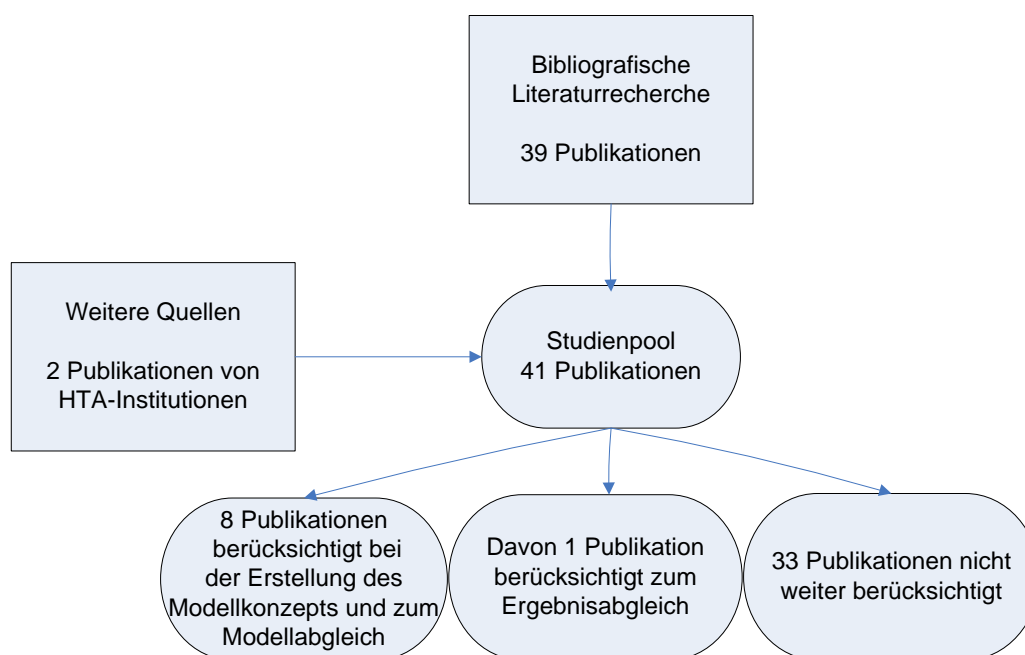


Abbildung 12: Übersicht über die relevanten Publikationen aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool zur Modellkonzepterstellung (Publikationen können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

### 6.3.1.1.5 Berücksichtigung von Publikationen zur Modellerstellung / Ergebnisabgleich

Die in Tabelle 37 aufgelisteten Publikationen mit gesundheitsökonomischen Modellen wurden im Volltext auf ihre Relevanz im Rahmen der Modellkonzepterstellung bzw. zum späteren Modellabgleich geprüft. 8 Publikationen wurden identifiziert, die für die Modellkonzepterstellung potenziell nützlich erschienen. Die wesentlichen Charakteristika der Modelle, die für die Modellkonzepterstellung bzw. den Modellabgleich berücksichtigt wurden, sind in Tabelle 38 und Tabelle 39 dargestellt.

Modelle wurden als nicht nutzbar eingestuft, wenn:

- die Modellstruktur per se nicht dargestellt und erläutert wurde oder

- die Modellstruktur zu großen Teilen Versorgungspfade enthielt, die auf den deutschen Versorgungskontext nicht übertragbar waren, zum Beispiel Machado et al. (2007) [90], oder
- das am Ausgang der Modellierung stehende Entscheidungsproblem (siehe Abschnitt 6.1.2) bzw. die Ziele und Rahmenbedingungen der Modellierung (siehe Abschnitt 6.1.1) von denen im IQWiG zu stark abwichen, zum Beispiel Untersuchung einer Zweitlinientherapie bei Malone (2007) [91].

Tabelle 37: Berücksichtigte und nicht berücksichtigte gesundheitsökonomische Modelle

Publikation	Zitat	Versorgungskontext	Modelltyp	Berücksichtigung
Völkl et al. 2007	[92]	Deutschland	Entscheidungsbaum	ja, MK, EA
Benedict et al. 2010	[93]	Schottland	Markov-Modell	ja, MK
Howard et al. 2004	[94]	Österreich	Entscheidungsbaum	ja, MK
NICE 2010	[95]	UK	Entscheidungsbaum	ja, MK
Perlis et al. 2009	[96]	USA	Markov-Modell	ja, MK
Sobocki et al. 2006	[97]	Schweden	Markov-Modell	ja, MK
Sobocki et al. 2008	[98]	Schweden	Markov-Modell	ja, MK
TLV 2008	[99]	Schweden	Entscheidungsbaum	ja, MK
Armstrong et al. 2007	[100]	USA	Entscheidungsbaum	nein
Armstrong et al. 2008	[101]	USA	Markov-Modell	nein
v. Baardewijk et al. 2005	[102]	Kanada	Entscheidungsbaum	nein
Borghi et al. 2000	[103]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Brown et al. 2000	[104]	Frankreich	Entscheidungsbaum	nein
Casciano et al. 2001	[105]	multinational	Entscheidungsbaum	nein
Casciano et al. 2003	[106]	multinational	Zustandsübergangsmodell	nein
Chisholm et al. 2004	[107]	alle Kontinente, übergreifende Betrachtung	Zustandsübergangsmodell	nein
Demyttenaere et al. 2005	[108]	Belgien	Entscheidungsbaum	nein
Doyle et al. 2001	[109]	Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien, USA, Venezuela	Entscheidungsbaum	nein
Francois et al. 2002	[110]	Finnland	Entscheidungsbaum	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Berücksichtigte und nicht berücksichtigte gesundheitsökonomische Modelle (Fortsetzung)

<b>Publikation</b>	<b>Zitat</b>	<b>Versorgungskontext</b>	<b>Modelltyp</b>	<b>Berück-sichtigung</b>
Francois et al. 2003	[111]	Norwegen	Entscheidungsbaum	nein
Freeman et al. 2000	[112]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Hemels et al. 2004a	[113]	Österreich	Entscheidungsbaum	nein
Hemels et al. 2004b	[114]	Österreich	Entscheidungsbaum	nein
Kongsakon et al. 2008	[115]	Thailand	Entscheidungsbaum	nein
Kulp et al. 2005	[116]	Deutschland	Markov-Modell	nein
Lenox-Smith et al. 2004	[117]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Lenox-Smith et al. 2009	[118]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Löthgren et al. 2004	[119]	Schweden	Entscheidungsbaum	nein
Machado et al. 2007	[90]	Brasilien	Entscheidungsbaum	nein
Machado et al. 2008	[120]	Kolumbien	Entscheidungsbaum	nein
Malone 2007	[91]	USA	Entscheidungsbaum	nein
Nordström et al. 2010	[121]	Schweden	Entscheidungsbaum	nein
Nuijten 2001	[122]	Niederlande	Markov-Modell	nein
Sado et al. 2009	[123]	Japan	Entscheidungsbaum	nein
Simon et al. 2006	[124]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Sorensen et al. 2007	[125]	Dänemark	Entscheidungsbaum	nein
Sullivan et al. 2004	[126]	USA	Entscheidungsbaum	nein
Trivedi et al. 2004	[127]	USA	Entscheidungsbaum	nein
Wade et al. 2005a	[128]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Wade et al. 2005b	[129]	Großbritannien	Entscheidungsbaum	nein
Xie et al. 2009	[130]	Singapur	Entscheidungsbaum	nein
EA: Ergebnisabgleich, berücksichtigt zum Abgleich der Modellannahmen und des Modellergebnisses, MK: Modellkonzept, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, NLV: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (Erstattungsbehörde für zahnärztliche und pharmazeutische Produkte, Schweden) Sortierung der Tabelle nach „Berücksichtigt“, danach alphabetisch nach Erstautor				



Tabelle 38: Charakteristika publizierter Markov-Modelle, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden

Markov Modelle							
Publikation	Zielpopulation / -en (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	Interventionen	Gesundheitszustände und kombinierte Behandlungsphasen / -ereignisse	Zeit-horizont Zykluslänge	Studien-belegte versus modellierte Behandlungsdauer	Perspektive / -n	Modellergebnisse Kosten- / Nutzen-dimension
<b>Benedict 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression</li> <li>▪ Primärversorgungsszenario (HAMD-17 &gt; 19)</li> <li>▪ Sekundärversorgungsszenario (HAMD-17 &gt; 25)</li> </ul>	Primärversorgung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duloxetin</li> <li>▪ Mirtazapin</li> <li>▪ SSRI</li> <li>▪ Venlafaxin</li> </ul> Sekundärversorgung (angenommen Erstbehandlung mit SSRI nicht erfolgreich): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duloxetin</li> <li>▪ Mirtazapin</li> <li>▪ Venlafaxin</li> </ul>	Zustände: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ akute Therapie</li> <li>▪ Ansprechen – Weiterbehandlung</li> <li>▪ Remission</li> <li>▪ kein Ansprechen – Weiterbehandlung</li> <li>▪ Akuter Wechsel („Switch“)</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akut- / Weiterbehandlung mit ET</li> <li>▪ Wechsel</li> <li>▪ keine Behandlung nach Therapieabbruch</li> </ul>	Horizont: 48 Wochen  Zyklus: 8 Wochen	studienbelegt: 8–12 Wochen (RCT-basiert)  modelliert: 48 Wochen, wenn kein Therapieabbruch	Schottisches Gesundheitssystem NHS	£ / QALY

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakteristika publizierter Markov-Modelle, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

<b>Markov Modelle</b>							
<b>Publikation</b>	<b>Zielpopulation / -en</b> (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	<b>Interventionen</b>	<b>Gesundheitszustände und kombinierte Behandlungsphasen / -ereignisse</b>	<b>Zeit-horizont Zykluslänge</b>	<b>Studien-belegte versus modellierte Behandlungsdauer</b>	<b>Perspektive / -n</b>	<b>Modellergebnisse</b> Kosten- / Nutzen-dimension
<b>Perlis 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten in einer akuten Phase der Depression</li> <li>▪ basiert auf der Population der STAR-D-Studie</li> <li>▪ mittleres Alter: 40,8 Jahre</li> </ul>	verschiedene Abfolge der Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bupropion</li> <li>▪ SSRI (Citalopram)</li> </ul> in Abhängigkeit von den Ergebnissen eines vorhergehenden pharmakogenetischen Tests zum Ansprechen auf SSRI bzw. Szenario ohne vorhergehenden Test	Zustände: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ deprimiert, in Therapie</li> <li>▪ deprimiert, keine Therapie</li> <li>▪ Remission, in Therapie</li> <li>▪ Remission, keine Therapie</li> </ul> Tod Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akut- / Weiterbehandlung mit ET</li> <li>▪ Weiterbehandlung (Zweitlinientherapie)</li> <li>▪ keine Behandlung nach Therapieabbruch</li> </ul>	Horizont: 3 Jahre  Zyklus: 3 Monate	studienbelegt: bis zu 12 Wochen pro Behandlungsepisode (RCT-basiert)  modelliert: max. 3 Jahre mit jeweils bis zu 12 Wochen pro Behandlungsepisode (z. B. Switch)	Gesellschaftliche Perspektive	\$ / QALY

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakteristika publizierter Markov-Modelle, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

<b>Markov Modelle</b>							
<b>Publikation</b>	<b>Zielpopulation / -en</b> (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	<b>Interventionen</b>	<b>Gesundheitszustände und kombinierte Behandlungsphasen / -ereignisse</b>	<b>Zeit-horizont Zykluslänge</b>	<b>Studien-belegte versus modellierte Behandlungsdauer</b>	<b>Perspektive / -n</b>	<b>Modellergebnisse</b> Kosten- / Nutzen-dimension
<b>Sobocki 2006</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ basiert auf der Population der HEADIS-Studie</li> <li>▪ 24 % milde, 61 % mittelschwere, 15 % schwere Depression</li> <li>▪ mittleres Alter: 47 Jahre</li> <li>▪ 67 % Frauen</li> <li>▪ 59 % mit Komorbidität</li> </ul>	hypothetische Antidepressiva-Therapie versus Standardbehandlung mit SSRI (83 %), SNRI (Venlafaxin) (9 %) und anderen Antidepressiva (MAO-Inhibitoren, TZA) (8 %) (10 % der HEADIS-Studienpopulation erhielten begleitende Psychotherapie)	Zustände: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gesund</li> <li>▪ akute Depression</li> <li>▪ Remission</li> <li>▪ Tod</li> </ul> Phasen: Akut- und Weiterbehandlung mit ET keine Behandlung nach Ende der Therapie	Horizont: 6 Monate–5 Jahre (verschiedene Szenarien)  Zyklus: 1 Monat	studienbelegt: 6 Monate (basiert auf der HEADIS Beobachtungsstudie)  modelliert: Behandlung dauert bis zu 6 Monaten nach Remission	Gesellschaftliche Perspektive	SEK / QALY

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Charakteristika publizierter Markov-Modelle, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

<b>Markov Modelle</b>							
<b>Publikation</b>	<b>Zielpopulation / -en</b> (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	<b>Interventionen</b>	<b>Gesundheitszustände und kombinierte Behandlungsphasen / -ereignisse</b>	<b>Zeit-horizont Zykluslänge</b>	<b>Studien-belegte versus modellierte Behandlungsdauer</b>	<b>Perspektive / -n</b>	<b>Modellergebnisse</b> Kosten- / Nutzen-dimension
<b>Sobocki 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Population der zugrunde liegenden klinischen Studie (Keller, 2006)</li> <li>▪ Patienten mit rezidivierenden Episoden einer MDD, die eine Remission nach der Akuttherapie und 6 Monate Erhaltungstherapie erreicht haben</li> <li>▪ mindestens 3 vorhergehende depressive Episoden</li> <li>▪ bei Studieneintritt: HAMD-17 &lt; 7</li> <li>▪ mittleres Alter: 42 Jahre</li> <li>▪ 67 % Frauen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Venlafaxin</li> <li>▪ Placebo</li> </ul>	Modell analog zu Sobocki, 2006 Zustände: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gesund</li> <li>▪ akute Depression</li> <li>▪ Remission</li> <li>▪ Tod</li> </ul> Phasen: Rezidiv-Prophylaxe Akut- / Weiterbehandlung bei Rezidiv	Horizont: 2 Jahre  Zyklus: 1 Monat	studienbelegt: 2 Jahre (2 konsekutive Erhaltungsphasen (je 1 Jahr) nach zufriedenstellendem Ansprechen / Remission) (RCT-basiert)  modelliert: 2 Jahre	Gesundheitssystem Gesellschaftliche Perspektive	\$ / QALY
ET: Erstlinientherapie, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, HEADIS: Health Economic Aspects of Depression in Sweden, NHS: National Health Services, MAO: Monoaminoxidase, MDD: Major Depressive Disorder, QALY: Qualitätsadjustierte Lebensjahre, RCT: Randomized Controlled Trial, SEK: Schwedische Kronen, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, STAR-D: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)							

Tabelle 39: Charakteristika publizierter Entscheidungsbäume, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden

<b>Entscheidungsbäume</b>							
<b>Publikation</b>	<b>Zielpopulation / -en</b> (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	<b>Initialinterventionen</b>	<b>Behandlungsphasen / -optionen</b>	<b>Zeit-horizont</b>	<b>Studienbelegte versus modellierte Behandlungsdauer</b>	<b>Perspektive / -n</b>	<b>Modellergebnisse</b> Kosten- / Nutzendimension
<b>Howard 2004</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten in einer akuten Phase der Depression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SSRI</li> <li>▪ Venlafaxin IR</li> <li>▪ Venlafaxin ER</li> </ul>	Phasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akut- / Weiterbehandlung mit ET(mit / ohne Auftitrierung)</li> <li>▪ Wechsel (mit Zweit- / Drittlinientherapie, ohne / mit Auftitrierung, Kombination, KH-Behandlung)</li> </ul>	Horizont: 16 Wochen	studienbelegt: Nicht angegeben (nur in Form von Referenzen auf die entsprechenden Studien) (RCT-basiert)  modelliert: 16 Wochen	Krankenkasse („Austrian Sickness Funds“)	€/ symptomfreie Tage
<b>NICE 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression</li> <li>▪ Akutbehandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citalopram</li> <li>▪ Duloxetin</li> <li>▪ Escitalopram</li> <li>▪ Fluoxetin</li> <li>▪ Fluvoxamin</li> <li>▪ Mirtazapin</li> <li>▪ Paroxetin</li> <li>▪ Reboxetin</li> <li>▪ Sertralin</li> <li>▪ Venlafaxin</li> </ul>	Phasen: Akut- / Weiterbehandlung mit ET-Wechsel (Patienten bekommen verschiedene Niveaus Fürsorge, inklusive keiner Behandlungen)	Horizont: 14 Monate	studienbelegt: 6-12 Wochen für Akutphase, Durchschnitt: 8 Wochen; 12 Monate Rückfalldaten  modelliert: 6 Monate Weiterbehandlung nach Ansprechen / Remission	Englisches Gesundheitssystem NHS und sozialer Dienst PSS	£ / QALY

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Charakteristika publizierter Entscheidungsbäume, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden  
(Fortsetzung)

<b>Entscheidungsbäume</b>							
<b>Publikation</b>	<b>Zielpopulation / -en</b> (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	<b>Initialinterventionen</b>	<b>Behandlungsphasen / -optionen</b>	<b>Zeit-horizont</b>	<b>Studien-belegte versus modellierte Behandlungsdauer</b>	<b>Perspektive / -n</b>	<b>Modellergebnisse</b> Kosten- / Nutzendimension
<b>TLV 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwedische Patienten mit Depression</li> <li>▪ Erstbehandlung im ambulanten Setting</li> <li>▪ viele Komorbiditäten sind ausgeschlossen: zum Beispiel bipolare Depression, psychotische Erkrankungen, Persönlichkeitsstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citalopram</li> <li>▪ Duloxetin</li> <li>▪ Escitalopram</li> <li>▪ Fluoxetin</li> <li>▪ Fluvoxamin</li> <li>▪ Mirtazapin</li> <li>▪ Paroxetin</li> <li>▪ Reboxetin</li> <li>▪ Sertralin</li> <li>▪ Venlafaxin</li> </ul>	Phasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akut- / Weiterbehandlung mit ET</li> <li>▪ Wechsel (Zweit- / Drittlinientherapie)</li> </ul>	Horizont: 12 Monate	studienbelegt: 3 Monate; 12 Monate Rückfalldaten  modelliert: Bei Remission Weiterbehandlung über die gesamten 6 Monate	Gesellschaftliche Perspektive	SEK / QALY

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Charakteristika publizierter Entscheidungsbäume, die bei der Erstellung des Modellkonzeptes berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Entscheidungsbäume							
Publikation	Zielpopulation / -en (relevante Charakteristika, zum Beispiel Erkrankung / Schweregrad, Alter)	Initialinterventionen	Behandlungsphasen / -optionen	Zeit-horizont	Studien-belegte versus modellierte Behandlungsdauer	Perspektive / -n	Modellergebnisse Kosten- / Nutzendimension
Völkl 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression</li> <li>▪ Erstbehandlung mit Antidepressiva im ambulanten Setting</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alpha2-Antagonist (Mirtazapin)</li> <li>▪ SNRI (Venlafaxin)</li> <li>▪ SSRI</li> <li>▪ TZA</li> </ul> (15 % der Patienten erhalten eine begleitende Psychotherapie)	Phasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ initiale Therapiephase</li> <li>▪ 2. Therapiephase nach Überprüfung des Behandlungserfolgs in der 1. Phase</li> <li>▪ 3. Therapiephase, nach Überprüfung des Behandlungserfolgs in der 2. Phase</li> </ul> Akut- / Weiterbehandlung mit ET (mit / ohne Auftitrierung,); Wechsel (Zweit- / Drittlinientherapie, mit / ohne Auftitrierung, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augmentierung, Kombination</li> </ul>	Horizont: 6 Monate	studienbelegt: nicht angegeben (nur in Form von Referenzen auf die entsprechenden Studien) (RCT-basiert)  modelliert: 6 Monate	GKV	€/ Patient in Remission
ER: Extended Release, ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, IR: Instant Release, KH: Krankenhaus, MAO: Monoaminoxidase, MDD: Depression, NHS: National Health Services, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, PSS: Personal Social Services, RCT: Randomized Controlled Trial, SEK: schwedische Kronen, SNRI: Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TLV: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (Erstattungsbehörde für zahnärztliche und pharmazeutische Produkte, Schweden), TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)							

### **6.3.1.2 Auswertung der gesundheitsökonomischen Publikationen / Modelle**

Da keines der ausgewerteten Modelle zur direkten Übernahme für eine Modellierung innerhalb der IQWiG-KNB geeignet erschien, insbesondere aufgrund der Rahmenbedingungen dieser Bewertung (die Anforderung, die Bewertung basierend auf den Ergebnissen der Nutzenbewertung des IQWiG durchzuführen), wurde ein eigenes Modell entwickelt. Bei der Erstellung dieses Modells dienten jedoch die in Tabelle 38 beschriebenen gesundheitsökonomischen Modelle der Orientierung und Hilfestellung, da sie relevante Modellstrukturen oder Teilstrukturen enthielten.

### **6.3.2 Modellstruktur**

#### **6.3.2.1 Modellkonzept**

Es wurde ein Markov-Modell entwickelt. Die Zykluslänge wurde auf 2 Monate festgelegt (siehe Abschnitt 6.3.2.2).

Im Blasendiagramm in Abbildung 13 ist das Modellkonzept einschließlich der erreichbaren Markov-Zustände zunächst in vereinfachter Form skizziert. Es zeigt auf, zwischen welchen Zuständen die Patienten im Zeitverlauf wechseln können, wobei sich jeder Zustand aus einem Gesundheitszustand (Depression, Remission, Ansprechen) und einer Behandlung (Erst- / Zweitlinientherapie in der Akut- oder Weiterbehandlungsphase) innerhalb dieses Gesundheitszustands zusammensetzt. Im Modell startet eine hypothetische Kohorte von Patienten im Zustand der Depression und kann im zeitlichen Verlauf bei medikamentöser Erstlinientherapie oder unter Placebo ein Ansprechen oder eine Remission erzielen. Sofern ein Patient im depressiven Zustand weder auf die Erstlinientherapie anspricht noch remittiert (weil er nicht anspricht oder die Therapie abbricht), kann er mit einer Zweitlinientherapie (ZT) behandelt werden – dies ist übergeordnet der Zustand „Depression, Zweitlinientherapie“. Eine weitere Möglichkeit, in den Zustand Zweitlinientherapie zu kommen, ergibt sich für Patienten, die ansprechen oder remittieren, aber dann aufgrund unerwünschter Ereignisse die Erstlinientherapie abbrechen, oder nach einem Rückfall bei vorherigem Ansprechen / vorheriger Remission. Dieser Zustand wird im Modell noch einmal unterteilt in verschiedene ZT-Zustände. Hierbei handelt es sich um sogenannte „absorbierende“ Zustände, d. h. Zustände, die der Patient im zeitlichen Verlauf nicht mehr verlassen kann.





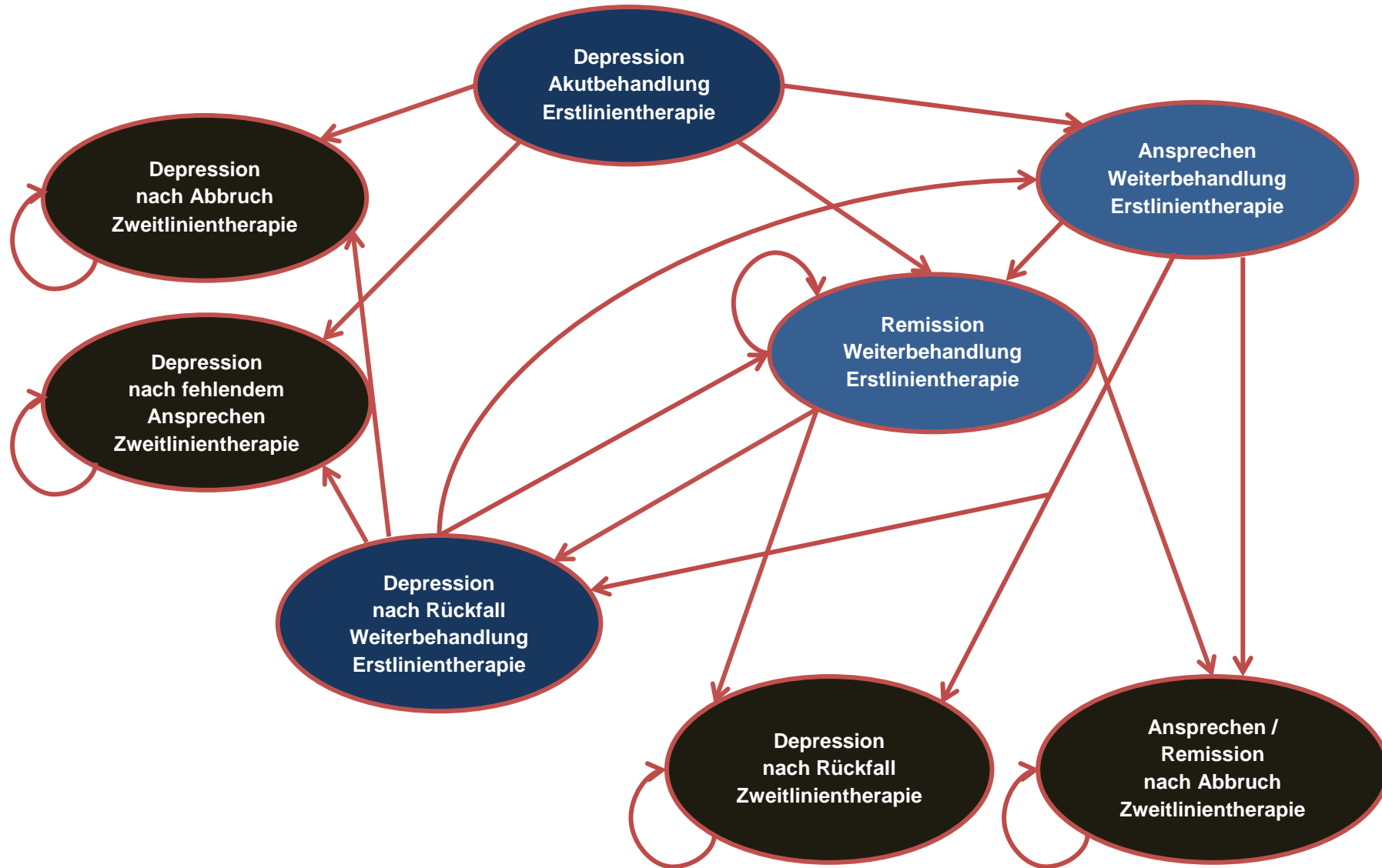


Abbildung 14: Blasendiagramm Modellstruktur: komplexe Darstellung

Im Modell starten alle Patienten der Zielpopulation im Zustand „Depression, Akutbehandlung, medikamentöse Erstlinientherapie“. In den ersten 8 Behandlungswochen (1. Zyklus; Akutphase) können die Patienten auf die Therapie ansprechen oder nicht. Die Patienten, die auf die Therapie ansprechen, können darüber hinausgehend eine Remission erfahren. Patienten mit einer Remission gehen im Folgezyklus in den Zustand „Remission, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über. Patienten, die ein Ansprechen, jedoch keine Remission erzielen, gehen im Folgezyklus in den Zustand „Ansprechen, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über. Alle Patienten, die kein Ansprechen erzielt haben, können aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) die Therapie abbrechen. Nach einem Therapieabbruch gehen diese Patienten im Folgezyklus in den Zustand „Depression nach Abbruch, Zweitlinientherapie“ über. Patienten, bei denen ein Ansprechen ausbleibt, die Therapie jedoch nicht abgebrochen wurde, gehen im Folgezyklus in den (ebenfalls absorbierenden) Zustand „Depression nach fehlendem Ansprechen, Zweitlinientherapie“ über. Diese Zustände mit Zweitlinientherapie sind absorbierende Zustände, in denen die Patienten bis zum Ende der Modellanalyse verbleiben.

Im weiteren zeitlichen Verlauf der Therapie (Weiterbehandlungsphase) können Patienten, die sich im Zustand „Ansprechen, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ befinden, innerhalb der folgenden 2 Monate (2. Zyklus) die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen oder eine Remission oder einen Rückfall erfahren. Im weiteren zeitlichen Verlauf gehen die Patienten mit einer Remission im Folgezyklus in den Zustand „Remission, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über. Bei Patienten, die nach vorherigem Ansprechen einen Rückfall erleiden, wird angenommen, dass 75 % eine Zweitlinientherapie bekommen; diese Patienten gehen am Ende des Zyklus in den Zustand „Depression nach Rückfall, Zweitlinientherapie“ über. Die verbleibenden 25 % führen die gleiche Medikation (gegebenenfalls mit einer Dosiserhöhung) fort und gehen in den Zustand „Depression nach Rückfall, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über. Diese Annahme zur Behandlung von Patienten, die nach vorherigem Ansprechen einen Rückfall erleiden, beruht auf den Ergebnissen der Konsultationen mit den klinischen externen Sachverständigen zum Modellkonzept und wurde durch eine Expertenbefragung abgesichert (siehe Abschnitt 6.5). Die Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen gehen im Folgezyklus in den (ebenfalls absorbierenden) Zustand „Ansprechen / Remission nach Abbruch, Zweitlinientherapie“ über.

Patienten im Zustand „Remission, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ können im weiteren zeitlichen Verlauf in jedem Folgezyklus (2. Zyklus und folgende) einen Rückfall erleiden. Darüber hinaus können diese Patienten ebenfalls die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen und im Folgezyklus in den Zustand „Ansprechen / Remission nach Abbruch, Zweitlinientherapie“ übergehen. Patienten, die keinen Rückfall oder Abbruch erleiden, verbleiben im Folgezyklus in Remission („Remission, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“). Bei Patienten, die einen Rückfall nach vorheriger Remission erleiden, wird angenommen, dass 35 % eine Zweitlinientherapie bekommen; diese Patienten gehen am

Ende des Zyklus in den Zustand „Depression nach Rückfall, Zweitlinientherapie“ über. Die verbleibenden 65 % führen die Erstlinientherapie fort (gegebenenfalls mit Dosiserhöhung), die ja bereits einmal zur Remission geführt hat, und gehen in den Zustand „Depression nach Rückfall, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über. Wie oben erläutert, wurde auch diese Annahme durch die externen Sachverständigen vorbereitet und durch weitere Expertenbefragungen abgesichert (siehe Abschnitt 6.1.6).

Patienten, die im Verlauf des Modells die Erstlinientherapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen, nicht auf die Therapie ansprechen oder einen Rückfall nach vorhergehendem Ansprechen oder Remission erleiden und in einen Zustand übergehen, der eine Zweitlinientherapie impliziert, verbleiben im Zeitverlauf der Analyse in ihren jeweiligen (absorbierenden) Zuständen. Der Effekt im Sinne des Nutzens einer Zweitlinientherapie wird in der Modellanalyse nicht abgebildet. Die Kosten der Zweitlinientherapie hingegen werden abgebildet und weichen je nach ZT-Zustand voneinander ab (siehe hierzu Abschnitt 6.4). Analog zum Vorgehen in der Erstlinientherapie wurde hier angenommen, dass ein Teil der Patienten im ZT-Zustand im Verlauf des 1. Zyklus in diesem Zustand remittiert und daher im Folgezyklus remittiert ist (Annahme: 25 %). Analog zum Vorgehen bei der Erstlinientherapie wird hier die Annahme getroffen, dass dieser remittierende Teil der Patienten über 4 Zyklen eine Erhaltungstherapie erhält, d. h. medikamentös weitertherapiert wird. Nach dieser Zeit fallen keine Kosten mehr für diesen Teil der Patienten in der Zweitlinientherapie an. Diese Annahme wurde auf Basis der Zusammenfassung der NVL-Leitlinie zum Thema Therapiewechsel und vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Studie Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D) getroffen [45,131].

Patienten mit einer Depression nach einem Rückfall, die mit der Erstlinientherapie weiterbehandelt werden, können erneut unter Therapie ein Therapieansprechen, bei Ansprechen eine Remission zeigen bzw. die Therapie abbrechen. Es wird in dieser Situation die grundlegende Annahme getroffen, dass die Übergangswahrscheinlichkeiten bei einer erneuten Therapie mit demselben Medikament nach einem Rückfall gleich sind wie bei der Erstbehandlung (Akutphase). Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse bei der erneuten Behandlung nach einem Rückfall ist jedoch gleich wie bei Patienten, die weiterführend therapiert werden (Weiterbehandlung).

Die bereits beschriebenen und weitere strukturelle sowie parametrische Modellannahmen werden im folgenden Abschnitt 6.3.2.2 detailliert für die Zustände dargestellt.

### **6.3.2.2 Modellannahmen**

In das Modell gehen zum einen übergreifende Annahmen ein, die in diesem Kapitel dargestellt und begründet werden. Des Weiteren fließen spezifische Annahmen in das Modell ein, die sich aus diesen übergreifenden Annahmen für einzelne Zustände ergeben bzw. die aus der Expertenbefragung (siehe Abschnitt 6.5) hervorgehen. Diese spezifischen Annahmen werden zustandsbezogen auf der Kostenseite in den Abschnitten 6.4.4 und 6.4.5 erläutert.

### 6.3.2.2.1 Population und Endpunkte

- 1) Die modellierte Population entspricht der Population der Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung – d. h. einer Population mit einer mittelschweren bis schweren Depression im Alter zwischen 18 und 65 Jahren (weitere Details zur Zielpopulation der Modellierung, für die die Daten zur Studienpopulation der Nutzenbewertung als adäquate Grundlage angesehen wurden, siehe Abschnitt 6.1.1.1).
- 2) Die Mortalität wird nicht im Modell abgebildet, weder die Hintergrundmortalität noch die erkrankungsbezogene erhöhte Mortalität (zum Beispiel Suizide) oder eine möglicherweise interventionsbedingte reduzierte Mortalität durch (verhinderte) Suizide.

Gründe für dieses Vorgehen sind:

Nichtberücksichtigung der Mortalität im Allgemeinen: Bei der Kürze des Betrachtungszeitraums von einem Jahr erschien eine Berücksichtigung der Hintergrundmortalität nicht notwendig.

Nichtberücksichtigung der Suizide als Grund für eine möglicherweise erhöhte bzw. gegenüber dem natürlichen Verlauf reduzierte Mortalität in den Interventionsgruppen: Zur Bewertung des Therapieziels der Verhinderung bzw. Verringerung des Auftretens von Suizidalität wurde für die Nutzenbewertungen (A05-20A und A05-20C) die Operationalisierung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. Todesfälle gewählt ([2], Abschnitte 5.2.2.6, 5.4.2.6 sowie 5.4.4 und [1], Abschnitte 5.3.2.1.8 und 5.3.3.1.8). Hierbei wurden diejenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, welche anhand ihres Wortlauts Suizidalität als wahrscheinlich erscheinen ließen. Die Anzahl der tatsächlichen Suizide wurde im Rahmen dieser Operationalisierung gemessen. Anhand dieser Definition und der entsprechenden Ergebnisse der Nutzenbewertungen zeigte sich kein Hinweis oder Beleg für die Über- oder Unterlegenheit einer der Prüfsubstanzen bei jedoch unzureichender Datenlage. Dies galt sowohl für die Vergleiche gegenüber Placebo in der Kurz- und Langzeittherapie als auch für die Vergleiche zu aktiven Komparatorwirkstoffklassen und -substanzen und für die Direktvergleiche.

- 3) Aus der Nutzenbewertung können Effekte auf Ansprechen und Remission entnommen werden. In den Studien, die in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, wurden die Endpunkte Remission und Ansprechen jeweils am Ende der Studie gemessen. Die Endpunkte können daher nicht additiv in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen. Im vorliegenden Modell wurde angenommen, dass in der Regel Patienten, die eine Remission erreichten, auch ein Ansprechen erzielt hatten, d. h., die Remission wurde als bedingte Wahrscheinlichkeit für Remission bei vorherigem Ansprechen modelliert.

### 6.3.2.2.2 Zykluslänge und Behandlungsdauer

- 1) Die Zykluslänge wurde auf 2 Monate (8,69 Wochen) festgelegt. Dies ergibt sich aus folgenden Gründen: Die Dauer der Akuttherapie beträgt durchschnittlich 2 Monate, da die Mehrheit der Patienten im Durchschnitt 2 Monate benötigen, um ein Ansprechen erzielen

zu können. Die Studiendauer der zugrunde liegenden Studien der Nutzenbewertung variierte zwischen 6 und 14 Wochen in der Akuttherapie, wobei nur eine Studie 14 Wochen dauerte. Im Mittel betrug die Studiendauer 7,69 Wochen. Sofern möglich wurden alle Kosten tagesgenau berechnet, siehe zum Beispiel Abschnitt 6.4.5.2 zu den Arzneimitteln ambulant.

- 2) Patienten mit einem Ansprechen in der Akuttherapie, jedoch ohne Remission, können im folgenden Zustand „Ansprechen, Weiterbehandlung, ET“ maximal 2 Monate verbleiben. Diese Annahme wurde zunächst von einem der klinischen Experten im Team der externen Sachverständigen vorbereitet, dann durch die Expertenbefragung abgesichert und letztlich bei der Validierung des Modellkonzepts noch einmal von einem klinischen Experten geengeprüft.
- 3) Patienten mit einem Ansprechen innerhalb der Akuttherapie, jedoch ohne Remission, die innerhalb der folgenden 2 Monate im Zustand „Ansprechen, Weiterbehandlung, ET“ keinen Rückfall und keinen Therapieabbruch erleiden, erfahren eine Remission.
- 4) Es wird angenommen, dass die Weiterbehandlung bei Remission über 8 Monate (4 Zyklen) fortgesetzt wird. Hintergrund: Gemäß der NVL für Depression sollte eine Erhaltungstherapie mindestens 4 bis 9 Monate über die Remission einer depressiven Episode hinaus fortgesetzt werden.
- 5) Analog wird angenommen, dass auch die Zweitlinientherapie bei den 25 % der Patienten, die in der Zweitlinientherapie eine Remission erzielen, über den Erhaltungstherapiezeitraum von 8 Monaten fortgesetzt wird und entsprechend nur noch die Medikamentenkosten (plus reduzierte ambulante Kosten) anfallen.

#### **6.3.2.2.3 Dosierung**

- 1) Die Effektdaten (Ansprechen, Remission, Abbruch, gesundheitsbezogene Lebensqualität) spiegeln den Effekt basierend auf der Dosierung der jeweiligen Medikation in den Studien wider. Mehr als 70 % der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden mit flexiblen Dosierungsschemata durchgeführt. Notwendige Dosisanpassungen (Dosiserhöhungen / -reduktionen) wurden in diesen Studien im Verlauf der Behandlung durchgeführt. Daher wurde auch für die Modellierung die Annahme getroffen, dass notwendige Dosisanpassungen im Verlauf der Zyklen durchgeführt werden. Diese Annahme ist insbesondere für die Berechnung der durchschnittlichen Medikationskosten pro Zyklus von Bedeutung.
- 2) Eine Behandlung unter Remission wird mit der gleichen Dosierung wie in der Akuttherapie fortgesetzt.

#### **6.3.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch**

- 1) Unerwünschte Ereignisse unter den verschiedenen Therapieoptionen werden im Modell nur auf der Nutzenseite berücksichtigt, nicht jedoch auf der Kostenseite. Dies liegt darin begründet, dass diese Ereignisse sehr unterschiedlich sind und aus den vorausgehenden

Nutzenbewertungen keine exakten Daten über deren Verteilung vorliegen, um daraus annähernd deren Kosten abschätzen zu können. Kosten im Modell beziehen sich daher allein auf die Kosten durch Therapieumstellung und Zweitlinientherapie. Berücksichtigt werden die unerwünschten Ereignisse innerhalb der Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, der auch die Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse einschließt.

- 2) Ein Therapieabbruch wird im Modell ausschließlich durch unerwünschte Ereignisse verursacht. Da aus der Nutzenbewertung nur Daten zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ vorlagen, nicht jedoch zu Therapieabbrüchen aus anderen Gründen, wurde auch nur diese Form des Therapieabbruchs im Modell berücksichtigt.
- 3) Ein Therapieabbruch kann sich in jedem der in Abbildung 14 dargestellten Zustände ereignen (bei unerwünschten Ereignissen im Mittel nach 4 Wochen). Jeder Therapieabbruch führt dazu, dass Patienten im Folgezyklus in einen der entsprechenden absorbierenden Zustände mit Zweitlinientherapie („Depression nach Abbruch, ZT“ oder „Ansprechen / Remission nach Abbruch, ZT“) übergehen.
- 4) Für die Zeit bis zum Abbruch basierend auf den Daten der Rückfallpräventionsstudien (Erhaltungstherapie) wurde die Annahme getroffen, dass die Abbrüche gleichverteilt über die Zeit in der Erhaltungstherapie auftreten.

#### **6.3.2.2.5 Zweitlinientherapie**

- 1) Substanzspezifische unterschiedliche Effekte der Zweitlinientherapie, die sich auf Ergebnisse der Nutzenbewertung beziehen müssten, werden in der Modellanalyse nicht abgebildet. Die Kosten der Zweitlinientherapie werden jedoch abgebildet. Da die Auswertung des Therapienutzens der Zweitlinientherapie nicht Ziel der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung war und hierzu auch keine Daten aus den Nutzenbewertungen vorlagen, wurde von einer Berücksichtigung der Effekte der Zweitlinientherapie abgesehen. Auf der Kostenseite gingen die verschiedenen ZT-Zustände mit unterschiedlichen Kosten ein. Die Berechnung dieser Kosten basierte auf der Annahme, dass unterschiedliche Patienten (Patienten mit fehlendem Ansprechen, Patienten nach Therapieabbruch, Patienten nach Rückfall), die in einen ZT-Zustand wechseln, unterschiedlich weiterbehandelt werden (siehe Abschnitt 6.4.4 zur Berechnung dieser Kosten).
- 2) Analog zum Vorgehen in der Erstlinientherapie wurde hier angenommen, dass ein Teil der Patienten im ZT-Zustand im Verlauf des 1. Zyklus in diesem Zustand remittiert und daher im Folgezyklus remittiert ist (Annahme: 25 %). Analog zum Vorgehen bei der Erstlinientherapie wird hier die Annahme getroffen, dass dieser remittierende Teil der Patienten über 4 Zyklen eine Erhaltungstherapie erhält, d. h. medikamentös weitertherapiert wird. Nach dieser Zeit fallen keine Kosten mehr für diesen Teil der Patienten in der Zweitlinientherapie an. Diese Annahme wurde auf Basis der

Zusammenfassung der NVL zum Thema Therapiewechsel und vor dem Hintergrund der Ergebnisse der STAR-D-Studie getroffen [131].

Die Zweitlinientherapie umfasste in unterschiedlichem Ausmaß und abhängig davon, ob die Zweitlinientherapie nach Therapieabbruch, nach fehlendem Ansprechen oder nach Rückfall eingeleitet wurde, die im Folgenden gelisteten Behandlungsalternativen. Diese Annahme wurde basierend auf der NVL-Leitlinie getroffen sowie vom Team der Experten bestätigt.

- a) Wechsel zu einem anderen Antidepressivum
  - b) Kombinationstherapie, d. h. Kombination des bereits bestehenden Antidepressivums mit einem zweiten Antidepressivum
  - c) Augmentationstherapie (in der Regel mit Lithium)
- 3) Da notwendige Dosiserhöhungen bzw. -reduktionen als Teil der Erstlinientherapie (siehe Annahme 4) in die Analyse eingingen, war eine Dosiserhöhung der Erstlinientherapie keine Alternative im Rahmen einer Zweitlinientherapie.
- 4) Die interventionsspezifische Rückfallrate wird bei den Patienten unabhängig davon angewendet, ob sie zuvor ein Ansprechen (ohne Remission) oder eine Remission erzielt haben. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass in der Nutzenbewertung sowohl Patienten mit Ansprechen als auch Patienten mit Remission in die berücksichtigten Rückfallpräventionsstudien eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 40). Bei Perahia 2006a und Simon 2004 schloss sich nach der Screeningphase und einer 12 Wochen dauernden offenen Studienphase mit 60 mg Duloxetin eine Randomisierung der Responder an. In der Rückfallpräventionsstudie 003-041 wurden zunächst alle Patienten für 8 bis 12 Wochen in einer offenen Beobachtungsphase mit Mirtazapin behandelt. Patienten mit Remission wurden dann randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Mirtazapin oder Placebo zugeordnet.

Tabelle 40: In die Rückfallpräventionsstudien randomisierte Patienten

<b>Aktivvergleich</b>	<b>Referenz</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Randomisierte Patienten</b>
Duloxetin vs. Placebo	Perahia 2006a [132]	26 Wochen	Patienten mit Ansprechen
Venlafaxin vs. Placebo	Simon 2004 [133]	6 Monate	Patienten mit Ansprechen
Mirtazapin vs. Placebo	003-041 [134]	40 Wochen	Patienten mit Remission

- 5) Bei Patienten mit einer Remission, die einen Rückfall erleiden, wird angenommen, dass 35 % eine Zweitlinientherapie bekommen (d. h., diese Patienten wechseln das Antidepressivum, erhalten eine Kombinations- oder eine Augmentationstherapie). Die verbleibenden 65 % führen die Erstlinientherapie fort. Diese Annahme basierte auf Expertenschätzungen. Die Primärschätzung des klinischen Projektsachverständigen lag bei 80 % Erstlinientherapie und 20 % Zweitlinientherapie für diese Patienten. Die



Annahme wurde mithilfe der Expertenbefragung geprüft und aufgrund von Alternativschätzungen korrigiert. Diese wurden dann von einem externen klinischen Sachverständigen bei der Plausibilitätsprüfung des Modellkonzepts noch einmal gegengeprüft. Die unterstützende Argumentation war, dass ein Behandler nach einem Rückfall zunächst immer wieder auf das Antidepressivum zurückgreifen würde, mit dem ursprünglich die Remission erzielt wurde.

- 6) Patienten, die einen Zyklus in Ansprechen verbringen, haben das gleiche Risiko für Rückfall wie Patienten im ersten Zyklus Remission. Daher wurde analog zum oben beschriebenen Vorgehen bei Patienten mit einem Rückfall nach vorherigem Ansprechen angenommen, dass 75 % eine Zweitlinientherapie bekommen. Die verbleibenden 25 % führen die Erstlinientherapie fort. Auch diese Annahme resultierte aus der Expertenbefragung.
- 7) Es wird die Annahme getroffen, dass nach einem Rückfall bei Fortsetzung der Erstlinientherapie die Effekte dieser Erstlinientherapie gleich sind wie in der Akutbehandlung mit Erstlinientherapie, d. h. die Effektschätzer aus den Akutstudien der Nutzenbewertung für die Erstlinientherapie werden hier eingesetzt. Gleichzeitig wird angenommen, dass für diese Rückfallpatienten die Therapieabbruchraten den in der Nutzenbewertung aus den Rückfallpräventionsstudien ermittelten Effektschätzern entsprechen. Beide Annahmen wurden mit den klinischen externen Sachverständigen diskutiert und konsentiert.
- 8) Zeit bis Rückfall: Basierend auf einer Betrachtung und Auswertung von Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis Rückfall aus den in Tabelle 40 referenzierten Rückfallpräventionsstudien wurde das arithmetische Mittel über die Rückfälle in den Gruppen zum Zeitpunkt 8 Wochen und 16 Wochen in Bezug zu 24 Wochen gebildet. Es ergab sich folgendes Bild:  
8 Wochen: 55,9 % der Rückfälle  
16 Wochen: 84,7 % der Rückfälle  
24 Wochen: 100 % (nach Definition)

Es wurde basierend auf den Ergebnissen dieser Studien daher die Annahme getroffen, dass 55,9 % der Rückfälle innerhalb der ersten 2 Monate nach Ansprechen / Remission erfolgten, 28,8 % innerhalb des nächsten Zyklus (d. h. bis zum 4. Monat nach Ansprechen Remission) und der Rest innerhalb des nächsten Zyklus (d. h. bis zum 6. Monat) eintrat.

## **6.4 Zwischenergebnisse der Kostenbestimmung**

### **6.4.1 Berücksichtigte Kostenbereiche**

Auf Grundlage der in Abschnitt 6.1.3.1 beschriebenen Vorgehensweise zur Ressourcenidentifikation wurden folgende Kostenbereiche bei der Kostenbestimmung berücksichtigt:

#### **Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft**

Direkte erstattungsfähige medizinische Kosten werden berechnet für folgende Leistungsbereiche:

- Ambulante Leistungen
- Arzneimittel
- Psychotherapie
- Stationäre Leistungen

Direkte nicht erstattungsfähige Kosten in Form von Zuzahlungen der GKV-Versicherten für oben genannte Leistungsbereiche wurden ebenfalls berücksichtigt.

#### **Gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinne**

Für die gesellschaftliche Perspektive werden folgende Kosten berechnet:

- Kosten aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft
- Rehabilitation inklusive Zuzahlungen (aus Perspektive der Rentenversicherung)
- Indirekte Kosten

### **6.4.2 Nicht berücksichtigte Kosten**

Hilfsmittel wurden in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nicht bei der Kostenbestimmung einbezogen, da diese bei depressiven Patienten in der Regel nicht aufgrund der Erkrankung Depression verordnet werden. Rehabilitation aus Sicht der GKV wurde aufgrund des geringen Anteils der betroffenen Patienten ebenfalls nicht berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 6.4.4.5).

Soziotherapie und häusliche psychiatrische Krankenpflege wurden nicht berücksichtigt. Generell wird diesen beiden Bereichen ebenso wie auch der ambulanten Ergotherapie in der Therapie der unipolaren Depression eine eher untergeordnete Rolle zugesprochen [45]. Dies bestätigten auch die klinischen Experten dieses Projekts. Kosten für Ergotherapie sind jedoch in die Berechnungen mit eingeflossen, wenn diese stationär oder im Rahmen einer Rehabilitation durchgeführt wurden, da sie im Rahmen der stationären Pflegesätze abgegolten werden. Dies gilt auch für Wachtherapie und Elektrokrampftherapie (EKT), die hauptsächlich stationär durchgeführt werden und somit indirekt bei der stationären Pauschale in den jeweiligen Markov-Zuständen berücksichtigt wurden [45]. Kosten für Lichttherapie wurden nicht berechnet, da diese bei saisonalen Depressionen angezeigt ist und hier nicht abgebildet

werden können. Auch in der Nutzenbewertung wurden Studien zur Winterdepression ausgeschlossen (siehe Abschnitt D.2.2).

### **6.4.3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **6.4.3.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche**

Abbildung 15 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Publikationen für Kosten in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Einschluss von Publikationen.

Nach Ausschluss von 265 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 575 zu screenenden Treffern.

540 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 35 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 24 aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang B. Die verbliebenen 11 Publikationen für Kosten erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für den Vorbericht definierten Kriterien zum Einschluss von Publikationen.

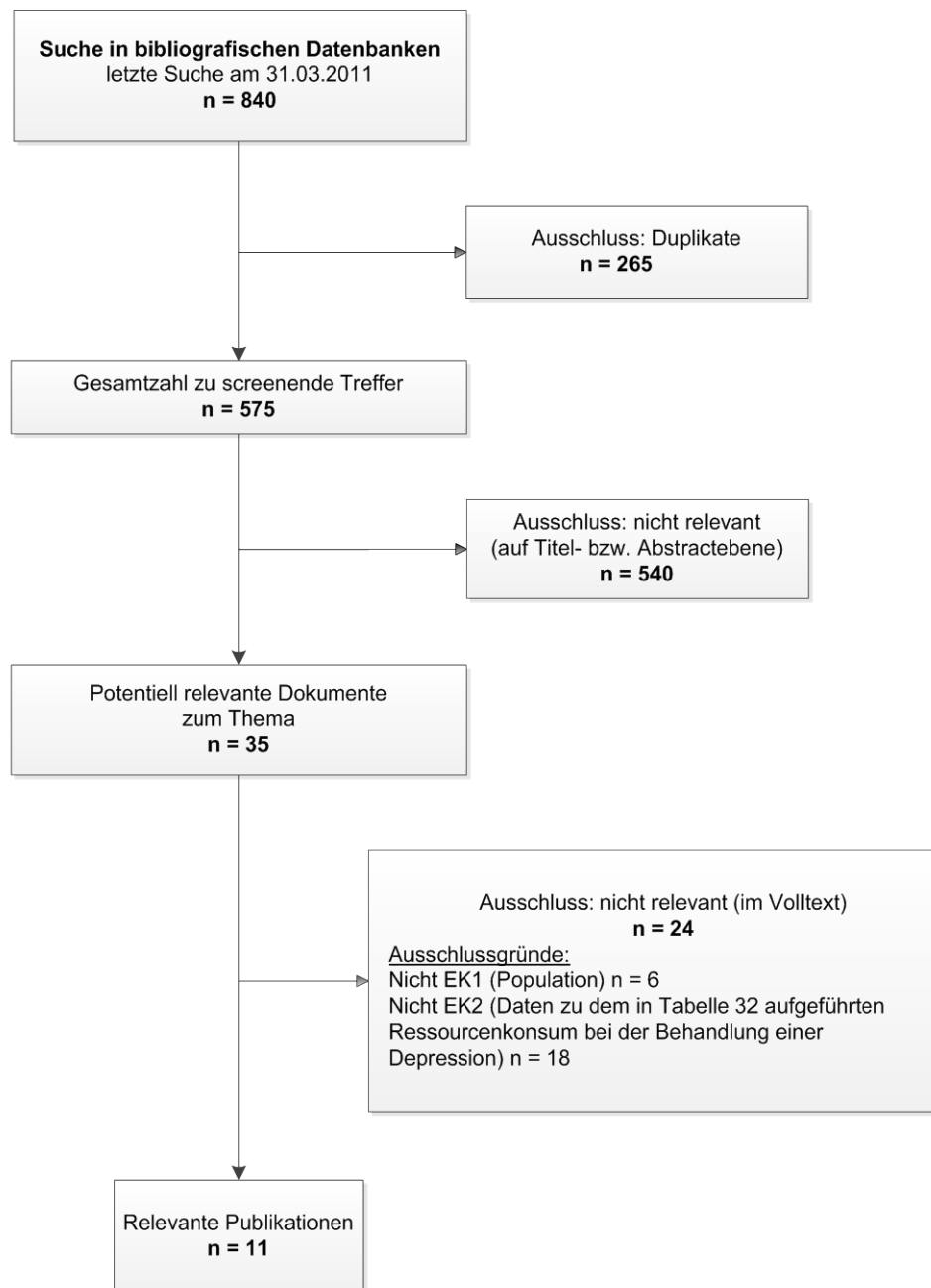


Abbildung 15: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

#### 6.4.3.2 Suche in weiteren Quellen

Aufgrund der Verfügbarkeit und Auswertung von Routinedaten wurde auf eine Recherche in klinischen Registern, Surveys und Panels sowie in ausgewählten, nicht in elektronischen Datenbanken geführten deutschen und deutschsprachigen Fachzeitschriften verzichtet. Es wurden jedoch amtliche Statistiken des Statistischen Bundesamts wie beispielsweise [135] sowie der Arzneiverordnungs-Report [136] als ähnliche bevölkerungsrepräsentative Erhebungen herangezogen (vgl. Tabelle 45).

### **6.4.3.3 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht**

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Publikationen für Kosten genannt.

### **6.4.3.4 Berücksichtigung von Publikationen für Kosten bei der Kostenbestimmung**

Generell konnten keine Ergebnisse der Publikationen zur Berechnung der Kosten herangezogen werden, da die hier relevante Population (siehe Abschnitt 6.1.1.1) in keiner der Publikationen betrachtet wurde. Es gab keine Publikation, die die Kosten der in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung betrachteten Arzneimittelstrategien in den relevanten Gesundheitszuständen (Markov-Zuständen) aus den hier geltenden Perspektiven berücksichtigt hat. Die Verwendung von Daten aus Publikationen war auch insofern problematisch, als diese meist auf Grundlage unterschiedlicher Populationen, unterschiedlicher Betrachtungszeiträume und unterschiedlicher Basisjahre gerechnet wurden. Aus diesen Gründen konnten die Publikationen aus dem Studienpool nur zum Abgleich mit den Kostenergebnissen der Kosten-Nutzen-Bewertung herangezogen werden.

Lediglich eine deutsche Studie betrachtete eine dieser Kosten-Nutzen-Bewertung ähnliche Fragestellung. Völkl et al. 2007 [92] bildet einen Teil der Arzneimittelstrategien in teils gleichen Gesundheitszuständen (zum Beispiel Remission) aus Perspektive der GKV ab, mit der das Vorgehen zur Kostenbestimmung abgeglichen wurde.

7 der 11 identifizierten Publikationen konnten für einen Ergebnisabgleich der Kosten nach einzelnen Leistungsbereichen verwendet werden, wobei die oben genannten Einschränkungen zu beachten sind (vgl. Tabelle 41).

Eine Studie konnte auch für einen Abgleich der Methodik der Kostenbestimmung herangezogen werden.

Eine Übersicht, inwiefern Publikationen für einen Abgleich verwendet werden konnten, geben die folgenden Tabellen (vgl. Tabelle 42 bis Tabelle 44).

Wenn in einzelnen Zellen der Tabelle 44 keine Angaben gemacht wurden, bedeutet dies nicht grundsätzlich, dass diese Angaben in den Publikationen fehlen, sondern dass 2 Reviewer voneinander unabhängig zu dem Urteil gekommen sind, dass die Daten der Publikation für die vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung nicht nutzbar sind.

Tabelle 41: Für den Ergebnisabgleich identifizierte Kostenstudien aus der systematischen Literaturrecherche

Publikation	Zitat	Publikationstyp	Zeithorizont	Einschluss in den Bericht
Bramesfeld 2007a	[137]	narrativer Review	n. g.	kein Ergebnisabgleich aufgrund zu grober Darstellung der Ergebnisse
Bramesfeld et al. 2007b	[138]	Kostenstudie basierend auf Sekundärdatenanalyse von Krankenkassendaten	12 Monate bzw. Quartal	Ergebnisabgleich für Mengengerüst: Anteile der Patienten mit stationärer Versorgung
Fernandez et al. 2005	[139]	Kosten-Nutzwert-Analyse RCT mit begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation Vergleich Escitalopram vs. Venlafaxin	5 Monate: 3 Monate vor Studienbeginn 8 Wochen Studiendauer	kein Ergebnisabgleich, da Kosten nicht spezifisch für die Diagnose Depression erhoben
Friemel et al. 2005	[140]	Kostenstudie basierend auf Primärdatenerhebung	8 Wochen	Ergebnisabgleich für Verteilung der einzelnen Leistungsbereiche an den Gesamtkosten und Gesamtkosten je Leistungsbereich
Luppa et al. 2007	[52]	systematische Übersicht	n. g. oder 12 Monate	kein Ergebnisabgleich aufgrund zu grober Darstellung der Ergebnisse
Luppa et al. 2008 a und b	[141,142]	Kostenstudie basierend auf Primärdatenerhebung Vergleich der Kosten von Patienten mit vs. ohne Depression	3-12 Monate je nach Leistungsbereich, Extrapolation der Kosten auf 12 Monate	Ergebnisvergleich für Mengengerüst (Anteil der einzelnen Leistungsbereiche und Gesamtkosten je Leistungsbereich)
Stamm et al. 2007	[143]	Kostenstudie basierend auf Daten von Projekten des Kompetenznetzes Depression und Suizidalität	eine Episode	Ergebnisvergleich für Mengen- und Preisgerüst für den stationären Leistungsbereich
Stamm et al. 2010	[144]	Kostenstudie basierend auf Sekundärdatenanalyse von Krankenkassendaten	12 Monate Langzeit 5 Jahre	Ergebnisvergleich für stationäre Kosten und Arzneimittelkosten
Völkl et al. 2007	[92]	Kosten-Effektivitäts-Analyse auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells Vergleich TZA vs. SSRI vs. Venlafaxin vs. Mirtazepin	6 Monate	Methodenabgleich Ergebnisvergleich für ambulante Kosten, stationäre Kosten und Psychotherapie
Zerth et al. 2011	[49]	systematische Übersicht	n. g.	zusätzlicher Ergebnisabgleich für stationäre Kosten

n. g.: nicht genannt, RCT: Randomized Controlled Trial, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 42: Studiencharakteristika der für den Ergebnisabgleich verwendeten Kostenstudien aus der systematischen Literaturrecherche

Autor / Jahr	Relevante Einschlusskriterien Studienpopulation	Charakterisierung Studienpopulation	Bestimmung der Diagnose	Repräsentativität
Bramesfeld et al. 2007b	Versicherte der GEK mit Depression (F32 oder F33) im ambulanten Bereich in 2004 separate Analyse für Patienten zwischen 15 und 65 Jahren	8,7 % aller Versicherten Anteil Frauen: doppelt so hoch wie Männer in allen Altersgruppen N = 37 020 zwischen 15–65 Jahren	ICD-10-Diagnosekriterien	Versicherte der Krankenkasse BAMER-GEK (1,4 Millionen Versicherte in 2004) Prävalenz alters- und geschlechtsstandardisiert auf deutsche Bevölkerung
Friemel et al. 2005	nicht institutionalisierte Patienten (> 18 Jahre) des ESEMed-Projekts <sup>a</sup> , die eine 12-Monats-Prävalenz einer depressiven Störung aufwiesen	N = 131 davon: Depression (71 %), Minor Depression (8,4 %), Dysthymie (10,7 %) Anteil Frauen: 64 % Durchschnittsalter: 45,2±16,8 Jahre Anteil mit psychiatrischer Komorbidität: 47 %	DSM-IV	Zufallsstichprobe, Gewichtung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht um für geringfügige Abweichungen in der Besetzung der Altersklassen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung zu adjustieren Studienpopulation enthält auch Patienten mit Minor Depression und Dysthymie.
Luppa et al. 2008 a und b	Patienten > 75 Jahre und mindestens einem ambulanten Arztkontakt in den letzten 12 Monaten ausgeschlossen wurden: Hausbesuche, Pflegeheime, Erkrankungen die laut Arzt nach 3 Monaten tödliche Folgen haben, nicht ausreichende Deutschkenntnisse, Taub- und Blindheit, nicht ausreichende Fähigkeit der Zustimmung, unregelmäßige Patienten	N = 451 davon n = 63 (14 %) Patienten mit Depression (GDS-15 Score > 6) Durchschnittsalter: 80,98 ± 4,04 Jahre Anteil Frauen: 74,6 % Durchschnittlicher GDS-15 Score: 7,5±1,6	GDS-15 (Score > 6) Beurteilung durch Arzt  MDI Selbstbeurteilung	randomisierte Auswahl von Patienten aus 22 Allgemeinarztpraxen in Leipzig Hohes Durchschnittsalter der Studienpopulation
Stamm et al. 2007	Patienten mit Diagnose einer depressiven Störung oder Anpassungsstörung mit depressiver Reaktion; Patienten wurden wegen Diagnose stationär aufgenommen	N = 1034 davon n = 436 (42,2 %) Patienten mit unipolarer Depression; n = 406 (39,3 %) rezidivierende Depression, n = 131 (12,7 %) Anpassungsstörung; n = 49 (4,7 %) bipolare Störung und n = 12 (1,2 %) Dysthymie Durchschnittsalter: 51 Jahre Anteil Frauen: 63,5 %	ICD-10-Diagnosekriterien	Daten aus Teilprojekten des Kompetenznetzes Depression und Suizidalität (erhoben 2001–2003); Studienpopulation nicht nur für F32 / F33

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Studiencharakteristika der für den Ergebnisabgleich verwendeten Kostenstudien aus der systematischen Literaturrecherche (Fortsetzung)

Autor / Jahr	Relevante Einschlusskriterien Studienpopulation	Charakterisierung Studienpopulation	Bestimmung der Diagnose	Repräsentativität
Stamm et al. 2010	<p>Gruppe 1: Versicherte mit Diagnose Depression (F32, F33) in Zusammenhang mit einer AU-Zeit in 2002</p> <p>Subgruppe 1 Erst- und Wiedererkrankte mit Diagnose in 2002 und keiner Diagnose in 2000 und 2001</p> <p>Gruppe 2: nach Alter und Geschlecht gematchte Vergleichsgruppe ohne Diagnose Depression, jedoch AU-Zeit im Zusammenhang mit einer somatischen Erkrankung</p> <p>Alle jeweils 2000–2005 durchgängig versichert</p>	<p>Gruppe 1: N = 591 Durchschnittsalter 42,7 Jahre Anteil Frauen 38,9 %</p> <p>Subgruppe N = 426 davon n = 173 (41 %) mit Antidepressiva behandelt</p> <p>Gruppe 2: N = 591 Durchschnittsalter 42,6 Jahre Anteil Frauen 38,9 %</p>	ICD-10-Diagnosekriterien	Versicherte einer Betriebskrankenkasse (160 778 Versicherte: 77 500 Frauen, 84 991 Männer) eines großen deutschen Chemieunternehmens
Völkl et al. 2007	Patienten mit unipolarer Depression mit HAMD $\geq$ 20 Punkte	n. g. Spezifizierung in zugrunde liegenden Studien	HAMD	Representativität je nach zugrunde liegenden Studien. Detaillierte Berechnungsschritte der Kosten für verschiedene Phasen nicht durchgehend klar erkennbar

a: ESEMed: European Study of Epidemiology of Mental Disorders

AU: Arbeitsunfähigkeit, DSM-IV: Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, GDS: Geriatric Depression Scale, GEK: Gmünder Ersatzkasse, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, MDI: Major Depression Inventory, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Charakteristika



Tabelle 43: Vorgehen Kostenbestimmung in den verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich

<b>Autor / Jahr</b>	<b>Perspektive</b>	<b>Ansatz Kostenbestimmung</b>	<b>Kostenkomponenten</b>	<b>Mengengerüst</b>	<b>Preise (Quelle / Jahr)</b>
Bramesfeld et al. 2007b	n. g.	n. g.	Darstellung der Anteile verschiedener Leistungsbereiche an der Behandlung depressiver Patienten	Analyse der Inanspruchnahme auf Basis von GKV-Routinedaten Jahr 2004	n. g.
Friemel et al. 2005	GKV; Gesellschaft	Bottom-Up Retrospektiv	direkte Kosten je Leistungsbereich und prozentuale Verteilung nach Leistungsbereichen: Arzneimittel ambulante Leistungen von Ärzten (nach Fachärzten) und Therapeuten (Psychologen, Krankenschwestern) stationäre Leistungen der Krankenhäuser und Notfallversorgung; zusätzliche private Ausgaben	Ermittlung durch Befragung der Patienten nach Inanspruchnahme Jahr 2002 / 2003	Arzneimittel: Preise der Roten Liste aus dem Jahr 2002 Ärzte und Therapeuten: Schätzung aus Kostenstrukturanalyse des Zentralinstituts der KBV (1997–1999), EBM-Ziffern und durchschnittliche Punktwerte von 2002 je Fachgruppe stationäre Leistungen: Pflegesatz pro Pflgetag (2002); Notfallpauschale der KV Westfalen Lippe private Gesundheitsausgaben: Ausgaben der Patienten aus der Befragung

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Vorgehen Kostenbestimmung in den verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich (Fortsetzung)

<b>Autor / Jahr</b>	<b>Perspektive</b>	<b>Ansatz Kostenbestimmung</b>	<b>Kostenkomponenten</b>	<b>Mengengerüst</b>	<b>Preise (Quelle / Jahr)</b>
Luppa et al. 2008 a und b	Gesellschaft	Bottom-Up Retrospektiv	direkte Kosten je Leistungsbereich Anteil der Population, die jeweilige Leistung in Anspruch nehmen Arzneimittel ambulante Leistungen von Ärzten und Therapeuten Hilfsmittel Pflege stationäre Leistungen der Krankenhäuser Transport	Dokumentation der Inanspruchnahme durch Patienten lt. Kostentagebuch und strukturiertes Interview 3 Monate ambulante Leistungen 6 Monate stationäre Leistungen 12 Monate Pflegeleistungen Jahr 2004 / 2005	Arzneimittel: Rote Liste 2004 Ärzten: durchschnittliche Kosten pro Arztminute differenziert nach FA (Kostenstrukturanalyse des ZI 2002) Therapeuten: Gebührenordnung der AOK Hilfsmittel: Marktpreise Pflege: Preise verpflichtende Langzeitpflegeversicherung und private Zahlungen der Patienten stationär: durchschnittliche Kosten pro Pflgetag differenziert nach KH-Typ (Daten stat. Landesamt Sachsen, Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) 2005–2006)
Stamm et al. 2007	GKV	Bottom-Up	direkte Kosten für stationären Aufenthalt	Befragung episodenzbezogener Verweildauern	individuelle Pflegesätze der 10 teilnehmenden Kliniken
Stamm et al. 2010	GKV	Bottom-Up	direkte medizinische Kosten je Leistungsbereich Arzneimittel stationäre Leistungen der Krankenhäuser Krankengeld	Analyse der Inanspruchnahme auf Basis der Daten einer Krankenkasse Jahr 2002	Erstattungspreise der GKV 2002

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Vorgehen Kostenbestimmung in den verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich (Fortsetzung)

Autor / Jahr	Perspektive	Ansatz Kostenbestimmung	Kostenkomponenten	Mengengerüst	Preise (Quelle / Jahr)
Völkl et al. 2007	GKV	Bottom-Up	direkte (medizinische) Kosten je Leistungsbereich und prozentuale Verteilung nach Leistungsbereichen und Gesundheitszustand (zum Beispiel Remission) Arzneimittel ambulante Leistungen von Haus- / Fachärzten Laborkosten Psychotherapie stationäre Leistungen der Krankenhäuser und (EKT) Zuzahlungen der Patienten laut SGB V [81]	Delphi-Panel 2005 Befragung von 7 Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie (keine weiteren Angaben zur Befragung bzw. zum Delphi-Prozess)	Arzneimittel: eigene Berechnung auf Basis der Tagestherapiekosten und Ifap-Index 2005 abzüglich Apotheken- und GKV-Rabatt Ärzte: EBM-Ziffern von 2005, Punktwert 0,0511 € Gewichtung nach Alter (> / < 60 Jahre) stationäre Leistungen: Pflegesatz pro Pflage-tag 2002 / 2003 (Quelle: Bericht der PKV)
DKG: Deutsche Krankenhausgesellschaft, EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, EKT: Elektrokrampftherapie, FA:Facharzt, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung, KH: Krankenhaus, KV: Kassenärztliche Vereinigung, PKV: Private Krankenversicherung, SGB: Sozialgesetzbuch, ZI: Zentralinstitut der kassenärztlichen Vereinigung in Deutschland					

Tabelle 44: Ergebnisse der verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich: durchschnittliche Kosten pro Patient und Kostenbereich (€)

Autor / Jahr	Basisjahr Bezugszeitraum / Untersuchungs- zeitraum Diskontierung	Arzneimittel	Ambulante Versorgung	Stationäre Versorgung	Zuzahlungen	Sonstige	Gesamt
Bramesfeld et al. 2007b	2004 Jahr bzw. Quartal n. g.	29 % mit AM- Verordnung	11,7 % mit Psychotherapie- behandlung	2 % stationäre Behandlung 1 % Rehabilitation	n. g.	n. g.	n. g.
Friemel et al. 2005	2002 Jahr keine Diskontierung	116	435	alle Patienten, die stationäre Leistungen in Anspruch genommen haben: 674 alle Patienten, die Leistungen in Anspruch genommen haben: stationäre Leistungen: 365 Notfallversorgung: 0,27	39	n. b.	1264 (bezogen auf alle Patienten: 685)
Luppa et al. 2008 (a,b)	2004 / 2005 / 2006 Jahr keine Diskontierung	1410 (SD: 1359)	Ärzte: 385 (SD: 388) Therapeuten: 186 (SD: 354) Hilfsmittel: 225 (SD: 696)	2087 (SD: 5714)	Transport: 110 (SD: 273)	Pflege: 790 (SD: 2042) Betreutes Wohnen: 48 (SD: 189)	5241 (SD: 6670)
Stamm et al. 2007	2001–2003 eine Episode keine Diskontierung	n. g.	n. g.	10 541 je Aufenthalt [6921; 17 293]	n. g.	n. g.	n. b.
Stamm et al. 2010	2000 Jahr keine Diskontierung	Indexjahr 438 (SD: 835) Langzeitverlauf 434 (SD: 795)	n. g.	Indexjahr 1979 (SD: 5179) Langzeitverlauf 1116 (SD: 2316)	n. b.	Krankengeld Indexjahr 1685 (SD: 3527) Langzeit- verlauf 830 (SD:1436)	Indexjahr 4102 (SD: 7770) Langzeit- verlauf 2380 (SD: 3634)

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse der verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich: durchschnittliche Kosten pro Patient und Kostenbereich (€)  
(Fortsetzung)

<b>Autor / Jahr</b>	<b>Basisjahr Bezugszeitraum / Untersuchungs- zeitraum Diskontierung</b>	<b>Arzneimittel</b>	<b>Ambulante Versorgung</b>	<b>Stationäre Versorgung</b>	<b>Zuzahlungen</b>	<b>Sonstige</b>	<b>Gesamt</b>
Völkl et al. 2007	2005 keine Diskontierung	Kosten je Standardtages- dosis / Tageshöchstdosis Venlafaxin: 1,58 / 3,92 SSRI: 0,76 / 1,96 TZA: 0,33 / 0,55 Mirtazapin: 0,90 / 1,40	Kosten je Einheit: HA Erstbesuch je Quartal: 33,65; Folgebesuch: 12,43  Psychiater Erstbesuch: 60,17; Folgebesuch: 38,77  Psychotherapie Erstbesuch: 91,98; Folgebesuch: 85,85  Laborkosten: 8,41	Kosten je Aufenthalt: 11 812,86	n. b.	n. b.	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse der verwendeten Kostenstudien zum Ergebnisabgleich: durchschnittliche Kosten pro Patient und Kostenbereich (€)  
(Fortsetzung)

Autor / Jahr	Basisjahr Bezugszeitraum / Untersuchungs- zeitraum Diskontierung	Arzneimittel	Ambulante Versorgung	Stationäre Versorgung	Zuzahlungen	Sonstige	Gesamt
Völkl et al. 2007 (Fortsetzung)	6 Monate keine Diskontierung	Kosten nach Strategie Venlafaxin: 223 SSRI: 128 TZA: 74 Mirtazapin: 152	Kosten nach Strategie Venlafaxin: HA: 67 Psychiater: 563 Psychotherapie: 129  SSRI HA: 67 Psychiater: 576 Psychotherapie: 128  TZA HA: 67 Psychiater: 557 Psychotherapie: 127  Mirtazapin HA: 67 Psychiater: 564 Psychotherapie: 152	Kosten nach Strategie Venlafaxin: 2608 SSRI: 3023 TZA: 2748 Mirtazapin: 2658	n. b.	n. b.	Venlafaxin: 3609 SSRI: 3954 TZA: 3601 Mirtazapin: 3592

AM: Arzneimittel, GDS: Geriatric Depression Scale, HA: Hausarzt, MDI: Major Depression Inventory, n. b.: konnte zum Ergebnisabgleich nicht berücksichtigt werden (zum Beispiel wegen unterschiedlicher Berechnungsgrundlagen, zu hohem Aggregationsniveau etc.), n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZI: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

### 6.4.3.5 Übersicht über die grundlegenden verwendeten Quellen der Kostenbestimmung und methodische Begründung

Da die Ergebnisse aus der systematischen Literaturrecherche nicht als Grundlage zur Kostenbestimmung herangezogen werden konnten und die GKV-Routinedaten auf Ebene der Leistungsbereiche, aber nicht auf Ebene der Markov-Zustände Kostenergebnisse liefern können, wurden (wie in Abschnitt 6.1.3 beschrieben) verschiedene Quellen verwendet. Eine Übersicht über die verwendeten Quellen gibt Tabelle 45.

Tabelle 45: Übersicht über grundlegende Quellen der Kostenbestimmung

Referenz	Kostenbereich
NVL [45]	Versorgungsabläufe in der ambulanten Versorgung Tagesdosen Arzneimittel
EBM-Katalog [79]	Punktzahlen und Eurowerte für ambulante Versorgung und Psychotherapie
GKV-Routinedaten (siehe Abschnitt 6.1.4)	Hinweise auf Art und Anteile abgerechneter EBM-Ziffern Mengengerüst und Patientenanteile für stationäre Kosten und indirekte Kosten Stationärer Tagespflegesatz
Lauer-Taxe [145]	Preise für Arzneimittel inkl. Darreichungsformen, Anbieter, Packungsgrößen, Wirkstärken, Rabatte und Zuzahlungen
Arzneiverordnungs-Report 2010 [146]	Verordnungsanteile bzw. Verordnungshäufigkeit Arzneimittel
Fachinformationen der Hersteller [147]	Tagesdosen Arzneimittel
WIdO [148]	Defined Daily Doses (DDD) Arzneimittel
Statistik der deutschen Rentenversicherung 2009 [80]	Mengen- und Preisgerüst sowie Patientenanteile für Rehabilitation
Expertenbefragung (siehe Abschnitt 6.1.6 bzw. Abschnitt 6.5)	Versorgungsabläufe in der ambulanten Versorgung Handlungsoptionen für Arzneimittelgabe und deren Patientenanteile in der ZT Patientenanteile je Zustand für Psychotherapie, stationäre Leistungen, Rehabilitation und indirekte Kosten
Statistisches Bundesamt [135]	Anzahl Arbeitnehmer und Arbeitnehmerentgelt für indirekte Kosten
DDD: Defined Daily Doses, EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, WIdO: Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (AOK), ZT: Zweitlinientherapie	

Welche Quellen für die Bestimmung der verschiedenen Kostenbereiche herangezogen wurden, wird im Folgenden beschrieben und begründet. Durch die Vorgaben des Markov-Modells wurden 2 verschiedene Ansätze bei der Kostenbestimmung gewählt.

Zum einen wurden Kosten für Leistungsbereiche berechnet, in denen die Patienten während des gesamten Modellierungszeitraums in unterschiedlichem Ausmaß versorgt wurden (ambulante Versorgung und Arzneimittel). Somit lagen der Anfang des Versorgungsgeschehens und das Ende jeweils auch am Anfang bzw. am Ende des

Modellierungszeitraums. In diesen Bereichen können die durchschnittlichen Kosten je Patient und je Zustand variieren. Da weder die GKV-Routinedaten noch die Ergebnisse der Literaturrecherche eine zustandsbezogene Erhebung bzw. Zuordnung von Kostendaten ermöglichten, wurde für diese Leistungsbereiche die Kostenerhebung anhand folgender Quellen durchgeführt:

Das Mengen- und Preisgerüst der ambulanten Kosten wurde auf Grundlage von recherchierten EBM-Ziffern berechnet. Die Art und Anzahl der EBM-Ziffern insgesamt wurde mit den Routinedaten abgeglichen und ergänzt. Quellen für die Bestimmung des Mengen- und Preisgerüsts der Arzneimittel waren die NVL, der Arzneiverordnungs-Report 2010, die Lauer-Taxe [145], die Fachinformationen der Hersteller sowie die DDD-Angaben des WiDo [45,146,148]. Darüber hinaus wurde das Mengengerüst für jeden einzelnen Zustand des Markov-Modells in den beiden Leistungsbereichen ambulante Versorgung und Arzneimittel auf Grundlage der Ergebnisse der Expertenbefragung bestimmt (siehe Abschnitte 6.1.6 und 6.5).

Zum anderen gab es Kosten, die im Regelfall nur für einen begrenzten Zeitraum in der Modellierung anfielen (KH, Rehabilitation, AU). Beginn der Periode und Ende fielen also nicht wie bei den ambulanten Kosten und Arzneimittelkosten mit Beginn und Ende des Modellierungszeitraumes zusammen. Da im Modell jedoch nicht abgebildet werden kann, wann jeweils für die einzelnen Patienten der Population eine Behandlungsperiode oder Krankheitsperiode begann und wie lange diese Periode andauerte, wurden durchschnittliche Jahreskosten berechnet. Diese Jahreskosten gingen als Anteil in jeden Zustand als Pauschale ein (siehe Abschnitte 6.4.4.3, 6.4.4.5, 6.4.4.6 und 6.4.5.4). Nur der Anteil der Patienten, für den diese Pauschale anfiel, wurde in Abhängigkeit vom jeweiligen Zustand verändert. Diese Anteile wurden durch die Expertenbefragung näher bestimmt. Die durchschnittlichen Jahreskosten und die genannten Anteile betroffener Patienten konnten für die stationären Leistungen und die indirekten Kosten mithilfe der GKV-Routinedaten je Patient ermittelt werden. Für die Berechnung wurde angenommen, dass die Kosten über das Jahr für den sich in Behandlung befindenden Patienten gleich verteilt sind. Die durchschnittlichen Jahreskosten und die Patientenanteile für die Rehabilitation wurden auf Grundlage der Statistik der Deutschen Rentenversicherung 2009 mittels Top-Down-Ansatzes bestimmt [80].

Einen Sonderfall innerhalb der Kostenbestimmung stellt die Psychotherapie dar. Es gab keine Quellen, die hinreichende Annahmen zur zustandsbezogenen Kostenberechnung zugelassen hätten. Eine Möglichkeit wäre gewesen, auch hier durchschnittliche Jahreskosten und Patientenanteile mit den GKV-Routinedaten zu berechnen. Eine andere Möglichkeit war, analog zu der Bestimmung der ambulanten Kosten die Art und Anzahl der abgerechneten EBM-Ziffern für Psychotherapie zu ermitteln und gegebenenfalls um GKV-Routinedaten zu ergänzen. Diese Möglichkeit wurde zur Bestimmung der Kosten gewählt. Der Grund war, dass Kosten, die bei der Psychotherapie nicht regelmäßig anfallen (wie zum Beispiel probatorische Sitzung oder biografische Anamnese), aus den durchschnittlichen Jahreskosten herausgerechnet und entsprechend durch einmalige Kosten beim Übergang in bestimmte



Zustände getrennt abgebildet werden sollten. Dies verhindert eine Kostenüberschätzung insbesondere bei den absorbierenden Markov-Zuständen. Der Anteil der Patienten, für die in den jeweiligen Zuständen diese Kosten anfielen, wurde aus der Expertenbefragung bestimmt.

Die im Jahr 2011 aktuell geltenden Regelungen für Zuzahlungen wurden einer Übersicht des AOK-Bundesverbands entnommen [148].

#### **6.4.4 Kostenbestimmung nach Leistungsbereichen**

Für die Prüfsubstanzen Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin und Bupropion sowie für die Komparatoren Trazodon und Agomelatin und jeweils für die Leitsubstanzen der Wirkstoffgruppe SSRI und TZA wurden Kosten bestimmt. Die Kosten für die Placebostrategie wurden analog zu den Arzneimittelstrategien berechnet, jedoch wurden keine Kosten für Arzneimittel und Labor berechnet. Dieser Annahme liegt die Überlegung zugrunde, dass Patienten aus der Placebogruppe ebenfalls Kosten in anderen Leistungsbereichen verursachen. Allerdings gibt es keine verlässlichen Informationen darüber, inwiefern die Kosten in diesen Leistungsbereichen höher oder niedriger ausfallen als für die Patienten, die Arzneimittel erhalten. Laborkosten wurden nicht berechnet, weil davon auszugehen ist, dass diese nur im Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe anfallen. Für die Leistungsbereiche ambulante Versorgung und Arzneimittel wurden die Kosten strategiebezogen berechnet. Alle anderen Kostenbereiche wurden unabhängig von den Strategien bestimmt.

Weiterhin wurde die Annahme getroffen, dass alle Patienten leitliniengetreu behandelt werden und sich den Anweisungen des Arztes entsprechend verhalten (regelmäßige Medikamenteneinnahme, Arztbesuche etc.).

##### **6.4.4.1 Ambulante Leistungen**

###### **Grundsätzliche Annahmen zur Kostenbestimmung**

Unter ambulanten Leistungen wurden alle Kosten für Hausarztbesuche, Facharztbesuche (Ausnahme Psychotherapie) und Labor berücksichtigt. Es wurde die Annahme getroffen, dass die Patienten während eines Zyklus nicht zwischen Haus- und Facharzt wechseln oder die Depression gleichzeitig von einem Haus- und Facharzt behandeln lassen. Beim Übergang in den nächsten Zyklus können die Patienten vom Haus- zum Facharzt wechseln, sodass die Aufteilung der Studienpopulation auf Haus- und Facharzt in den verschiedenen Modellzuständen unterschiedlich sein kann (siehe Abschnitt 6.4.5.1).

###### **Bestimmung des Mengen- und Preisgerüsts**

Die ambulanten Kosten wurden mittels des Bottom-Up-Ansatzes ermittelt. Wie in den Abschnitten 6.1.3 und 6.4.3.5 beschrieben, wurden zur Abbildung des Mengengerüsts der ambulanten Behandlung und der Arzneimittelverordnung unter anderem Informationen aus der NVL Depression genutzt [45].

Die Art und die Anzahl der abgerechneten EBM-Ziffern stellten bei den ambulanten Leistungen das Mengengerüst dar. Das Preisgerüst wurde durch die jeweiligen EBM-Eurowerte bestimmt bzw. durch die Multiplikation der jeweiligen Punktzahl mit dem in 2011 geltenden Durchschnittspunktwert von 3,5048 Cent [85].

Generell können die ambulanten Leistungen differenziert nach Arzneimittelstrategie dargestellt werden. Jedoch konnten für das Monitoring bei den untersuchten Wirkstoffen keine gesicherten Abweichungen zwischen den Strategien identifiziert werden, die Unterschiede in der Abrechnung begründen würden [45]. Eine Ausnahme ist das Elektrokardiogramm (EKG), das bei der Verordnung von TZA anfällt und in der Kostenbestimmung entsprechend berücksichtigt wurde. Diese Einschätzung wurde durch den klinischen Sachverständigen dieses Projekts (siehe Abschnitt 6.1.6) bestätigt.

Nur die EBM-Ziffern wurden berücksichtigt, die bei mindestens 10 % der in Abschnitt 6.1.4.2 beschriebenen „Indikationspopulation mittlere und schwere Depression ohne Komorbidität“ im Jahr 2010 abgerechnet wurden. So wurden zum Beispiel Leistungen für Elektroenzephalografie (EEG), obwohl diese in Verbindung mit der Behandlung von depressiven Patienten stehen können, nicht berücksichtigt.

Nicht alle aufgelisteten EBM-Ziffern werden bei 100 % der ambulant versorgten Patienten abgerechnet. Beispielsweise ist die Abrechnung mancher Ziffern an Zusatzqualifikationen gebunden (zum Beispiel Ziffer 35110). Weiterhin werden spezielle fachärztliche Leistungen nur bei einem kleinen Teil von Patienten vorgenommen. Diesem Problem wurde bei der Kostenbestimmung Rechnung getragen, indem EBM-Ziffern entsprechend ihrer in den Routinedaten beobachteten Häufigkeit nur für einen Teil der Patienten angesetzt wurden. Quelle für diese Anteilsbestimmung waren Analysen der Routinedaten im Bereich ambulante Versorgung (siehe Abschnitt 6.1.4.3.4). Die Versicherten- bzw. Grundpauschalen (Ziffern 03111 / 21211 / 21214) wurden nur anteilig mit 67 % angesetzt, da diese sich auf ein ganzes Quartal beziehen, ein Zyklus des Modells jedoch nur 2 Monate abdeckt. Bei diesen Pauschalen wurden zur Vereinfachung nur die Ziffern herangezogen, die für Patienten zwischen 18 und 60 Jahren abrechenbar sind. Weitere Ziffern, die nur für einen Anteil der Population abgerechnet werden, finden sich unter den Laborziffern. Das genaue Mengengerüst der einzelnen Ziffern findet sich im Anhang F.

Einen weiteren Spezialfall stellen alle Laborziffern bei der Behandlung mit Lithium dar. Die Auswertung der GKV-Routinedaten zeigte, dass nur ein sehr geringer Anteil der betrachteten Population Lithium erhalten hat. In der NVL [45] hingegen wird der Lithiumaugmentation ein zentraler Stellenwert in der ZT eingeräumt. Die Einschätzung der Experten ergab, dass in den Zuständen „Depression nach fehlendem Ansprechen ZT“ und „Depression nach Rückfall ZT“ ca. 10 % der Patienten eine Augmentation erhalten würden (siehe Abschnitt 6.5). In der Kostenbestimmung wurde die Augmentation mit Lithium mit den Ziffern 32087 / 32066 / 23320 / 32321 in diesen beiden Zuständen zu 10 % berücksichtigt.

Eine Auflistung der EBM-Ziffern zeigen Tabelle 46 bis Tabelle 49. Welche EBM-Ziffern in welchen Zuständen berücksichtigt wurden und welche Kosten daraus resultieren, wird im Rechentool zum Ressourcenkonsum dargestellt (siehe Anhang F).

Tabelle 46: EBM-Ziffern Hausarztbesuch

<b>Kategorie</b>	<b>Leistung laut EBM</b>	<b>Ziffer laut EBM</b>
Hausarzt- besuch	Versichertenpauschale bei Erstbesuch im Quartal (unter / über 60 Jahre)	03111
	Zuschlag zur Versichertenpauschale bei schwerer chronischer Erkrankung	03212
	verbale Intervention bei psychosomatischen Krankheitszuständen / Differenzialdiagnostische Klärung psychosomatischer Krankheitszustände	35110 / 35100
	wirtschaftliche Erbringung und / oder Veranlassung von Leistungen des Kapitels 32	32001
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen		

Tabelle 47: EBM-Ziffern Facharztbesuch

<b>Kategorie</b>	<b>Leistung laut EBM</b>	<b>Ziffer laut EBM</b>
Facharzt- besuch	Grundpauschale für Fachärzte für Nervenheilkunde und Fachärzte für Neurologie und Psychiatrie	21211 / 21214
	psychiatrisches Gespräch, psychiatrische Behandlung, Beratung, Erörterung und / oder Abklärung	21220
	Mitbetreuung eines Patienten in häusl. Umgebung	21230 / 21233
	wirtschaftliche Erbringung und / oder Veranlassung von Leistungen des Kapitels 32	32001
	Kostenpauschale für Versendung bzw. Transport von Unterlagen	40120
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen		

Tabelle 48: EBM-Ziffern Labor

Kategorie	Leistung laut EBM	Ziffer laut EBM
Labor	Versandmaterial, Transport, Ergebnisübermittlung (Labor, Zytologie, Zyto- und Molekulargenetik)	40100
	Versendung von Briefen	40120
	vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren / mechanisiertes Blutbild	32122 / 32120
	Kreatinin: quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten	32066
	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT): quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten	32069
	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT): quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten	32070
	Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma GT): quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten	32071
	Thyrotropin (TSH): quantitative Bestimmung mittels Immunoassay	32101
	Natrium / Calcium / Kalium / Triglyceride / Alkalische Phosphatase / Cholesterin gesamt / BSG	32083 / 32082 / 32081 / 32063 / 32068 / 32060 / 32042
BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Gamma GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon		

Tabelle 49: EBM-Ziffern sonstige Leistungen

Kategorie	Leistung laut EBM	Ziffer laut EBM
Sonstige	EEG	16310 / 21310
	Lithium	32087
	T3 / T4	32320 / 32321
	Plasmaspiegelkontrolle	32314
	EKG vor Therapiebeginn <sup>a</sup>	27320
a: nur TZA EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, EEG: Elektroenzephalografie, EKG: Elektrokardiogramm, T3: freies Trijodthyronin (Schilddrüsenhormon), T4: freies Thyroxin (Schilddrüsenhormon), TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)		

#### 6.4.4.2 Arzneimittel

##### Grundsätzliche Annahmen zur Kostenbestimmung

Für jeden Patienten, der ambulant behandelt wird und Arzneimittel bekommt, wurden Arzneimittelkosten berechnet (Ausnahme: Placebo). Bei stationären Patienten sind die Arzneimittelkosten bereits Teil der entsprechenden Vergütung (vgl. Abschnitt 6.1.3).

### **Bestimmung von Mengen- und Preisgerüst**

Die Arzneimittelkosten wurden mittels des Micro-Costing-Ansatzes ermittelt.

Je Wirkstoff wurden die Preise des verordnungstärksten Generikums (Bezugsjahr 2009) [146] bzw. des Originalpräparats, wenn kein Generikum vorhanden war, recherchiert [145]. Parallel- bzw. Reimporte sowie außer Vertrieb befindliche Arzneimittel wurden nicht berücksichtigt. Die Recherchen wurden zwischen dem 20. und 28.06.2011 durchgeführt. Recherchiert wurden die aktuellen Preise (d. h. Stand 15.06.2011) sowie alle Preisänderungen seit dem 01.07.2010.

Als Standardtagesdosis wurde die in der NVL genannte Standardtagesdosis herangezogen. Im Falle einer Dosierungsspanne wurde jeweils der Mittelwert verwendet [45]. In einigen Fällen musste von dieser Vorgehensweise abgewichen werden: In den Fällen, wo die Tageshöchstdosis laut Fachinformation zwischen dem ambulanten und stationären Bereich differiert, wurde als oberer Wert der Bandbreite lediglich die ambulante Tageshöchstdosis eingesetzt. Dosulepin ist in den NVL-Angaben nicht enthalten. Hier wurde stattdessen die DDD laut WiDO [56] herangezogen. Das Gleiche gilt für den Wirkstoff Lithium. Die Werte wurden mit den Tagesdosen aus den Studien der Nutzenbewertung abgeglichen, um sicherzustellen, dass die für die Kosten-Nutzen-Bewertung verwendeten Tagesdosen die in der Nutzenbewertung dargestellte Spannbreite der Tagesdosen der jeweiligen Wirkstoffe nicht über- oder unterschreitet.

Da es sich um eine Langzeittherapie handelt, wurden vereinfachend lediglich Packungsgrößen der Normgröße N3 herangezogen. Darreichungsform waren immer Tabletten bzw. Kapseln (inkl. Retardtabletten / -kapseln).

Grundlage für die Preisberechnungen ist der Apothekenabgabepreis brutto abzüglich des Apothekenrabatts von 2,05 €(2011) sowie abzüglich des Herstellerrabatts (laut Lauer-Taxe).

Zur Berechnung der Tagestherapiekosten wurden in einem ersten Schritt für jedes Präparat sowie jede Wirkstärke und Darreichungsform alle Preise im Zeitraum zwischen Juli 2010 und Juni 2011 recherchiert. Die Apothekenabgabepreise wurden über diesen Zeitraum gemittelt, wenn sich parallel auch der Herstellerpreis geändert hatte. Vom gemittelten Preis wurden Apotheken- und Herstellerrabatt abgezogen. Der Stückpreis wurde heruntergebrochen, sodass die Tagestherapiekosten berechnet werden konnten. Eine Halbierung von Tabletten wurde dabei zugelassen, eine kleinere Aufteilung nicht. Verschiedene Darreichungsformen oder Wirkstärken wurden nicht miteinander kombiniert.

Im Folgenden werden die Rechenschritte beispielhaft für Maprotilin gezeigt. Das im Jahr 2009 am häufigsten verordnete Generikum war Maprotilin Neuraxpharm [146]. In der Lauer-Taxe [145] sind Filmtabletten zu 25, 50 und 75 mg gelistet, wobei die Normgröße N3 100 Stück enthält [145]. Die für Maprotilin verwendete Standardtagesdosis ist 125 mg; diese kann mit 5 Tabletten der Stärke 25 mg oder mit 2,5 Tabletten der Stärke 50 mg erreicht werden.

Bei Tabletten der Stärke 75 mg wären gerundet 1,67 Tabletten notwendig, diese Stärke wird daher ausgeschlossen. Der Apothekenabgabepreis (Stand 15.06.2010) beträgt 13,34 € für die N3-Packung mit 100 Stück zu 25 mg sowie 17,23 € für jene mit 100 Stück zu 50 mg. Da die Herstellerpreise im 12-Monats-Zeitraum seit 01.07.2010 nicht geändert wurden, ergibt die Mittelung den gleichen Wert. Zieht man Apotheken- und Herstellerrabatt ab, erhält man Packungspreise von 11,29 € bei 25 mg und 15,18 € bei 50 mg mit korrespondierenden Stückpreisen von 0,11 bzw. 0,15 €. Aus der Multiplikation dieses Stückpreises mit der zur Erreichung der Standardtagesdosis notwendigen Anzahl Tabletten ergeben sich die durchschnittlichen Tagestherapiekosten, in diesem Fall 0,56 € (25 mg) und 0,38 € (50 mg).

Im Weiteren wurde je Wirkstoff das günstigste Präparat ausgewählt. Für die SSRI und TZA wurde außerdem zusätzlich für die gesamte Wirkstoffklasse der günstigste Vertreter als Leitsubstanz bestimmt.

Tabelle 50: Tagestherapiekosten und definierte Tageskosten je Wirkstoff bei Abgabe von N3-Packungen

	Bupropion	Duloxetin	Mirtazapin	Venlafaxin	Agomelatin	Lithium	SSRI Leit- substanz (Paroxetin)	Trazodon	TZA Leit- substanz (Maprotilin)
<b>TTK (€) N3</b>	1,75	2,46	0,46	0,93	2,69	0,47	0,37	1,13	0,38
<b>Kosten (€) per DDD N3</b>	1,17	2,46	0,46	0,62	1,79	0,47	0,25	1,13	0,30
DDD: Daily Defined Dose, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TTK: Tagestherapiekosten, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)									

#### 6.4.4.3 Stationäre Aufenthalte

##### Grundsätzliche Annahmen zur Kostenbestimmung

Wie in Abschnitt 6.4.3.5 beschrieben, können im Modell der exakte individuelle Zeitpunkt und Zeitraum einer Krankenhausaufnahme sowie die individuelle Dauer eines Krankenhausaufenthalts nicht abgebildet werden. Obwohl ein Patient im Jahr mehrmals wegen Depression im KH gewesen sein kann, wird im Modell folgende vereinfachte Annahme getroffen: Die gesamten KH-Tage je Patient fallen im Modellierungszeitraum am Stück einmalig an, wobei der KH-Aufenthalt zu Beginn eines Zyklus startet. Da die so errechnete Verweildauer den gesamten Zyklus abdeckt, wurde die Annahme getroffen, dass die in einem Zyklus stationär behandelten Patienten im gleichen Zyklus nicht ambulant behandelt wurden. Somit fallen für alle Patienten im Modell, die in einem Zyklus im KH behandelt wurden, gleichzeitig keine Kosten in anderen Leistungsbereichen an.

### Bestimmung des Mengen- und Preisgerüsts

Die durchschnittliche Anzahl KH-Tage je stationär behandelter Person und Jahr betrug 56 Tage. Diese durchschnittliche Anzahl KH-Tage (hier definiert als einmalige Verweildauer) wurde mit den durchschnittlichen Kosten je KH-Tag von 173,75 € multipliziert. Dies sind die KH-Kosten, die für die in Abschnitt 6.1.4.2 definierte Population pro Tag im Jahr 2010 angefallen sind (168,19 €), nach Anpassung auf das Jahr 2011 mittels des Verbraucherindex für Gesundheitspflege [149,150]. Teil- und vollstationäre Kosten sowie der durchschnittliche Basis- und Abteilungspflegesatz wurden nicht separat ausgewiesen, da für die Berechnung der Markov-Zustände lediglich die angefallenen gesamten KH-Kosten von Bedeutung waren. Die durchschnittlichen stationären Kosten je Patient, der im KH behandelt wurde, betragen damit 9730,00 € im Jahr. Der durchschnittliche Anteil der Patienten, die stationär behandelt wurden, betrug laut Routinedaten für das Jahr 2010 6,5 %.

Tabelle 51: Kosten und Mengen Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose Depression, Routinedaten, „Kohorte Erstlinie“; Jahr 2010

N	n	Anteil n (%)	Summe Kosten (€)	Mittel Kosten je n (€)	SD Kosten je n (€)	Mittel Kosten je Tag (€)	SD Kosten je Tag (€)	Mittel Fallzahl <sup>a</sup> je n	SD Fallzahl je n	Mittel Anz. KH-Tage	SD Anz. KH-Tage
5491	358	6,52	3 344 665,37	9342,64	8240,23	168,19	54,01	1,37	0,82	56,3	43,84
a: Anzahl KH-Fälle Depression in 2010 je n Anz.: Anzahl, KH: Krankenhaus, Mittel: Mittelwert, N: „Kohorte Erstlinie“, n: Population mit $\geq 1$ KH-Aufenthalt für Depression im Jahr 2010, SD: Standardabweichung											

#### 6.4.4.4 Kombination mit Psychotherapie

##### Grundsätzliche Annahmen zur Kostenbestimmung

Für die Kostenbestimmung in diesem Modell steht die vergleichende Betrachtung verschiedener Antidepressiva im Vordergrund. Eine Kombinationstherapie von Psychopharmaka und Psychotherapie war jedoch nicht ausgeschlossen. Daher wurden in jedem Markov-Zustand mit Ausnahme des Zustands Remission eine Kostenpauschale für Psychotherapie berechnet.

##### Bestimmung des Mengen- und Preisgerüsts

Das Mengen- und Preisgerüst wurde analog zu ambulanten Leistungen mittels des EBM bzw. des Orientierungspunktwerts bestimmt. Die Anteile der verschiedenen Therapieschulen sowie die Häufigkeit der Inanspruchnahme wurden in Anlehnung an die GKV-Routinedaten ermittelt. Zusätzlich zur Grundpauschale und zu den Psychotherapieschulen wurden auch sonstige häufig abgerechnete EBM-Ziffern erhoben (siehe Tabelle 52).

Tabelle 52: EBM-Ziffern Psychotherapie

Kategorie	Leistung laut EBM	Ziffer laut EBM
Grundpauschale je Quartal / Zyklus	Grundpauschale für ärztliche und psychologische Psychotherapeuten	23211
Therapie	Verhaltenstherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung) / Verhaltenstherapie (Langzeittherapie, Einzelbehandlung)	35220 / 35221
	tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Kurzzeittherapie, Einzelbehandlung), tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (Langzeittherapie, Einzelbehandlung)	35200 / 35201
	psychotherapeutisches Gespräch (Einzelbehandlung)	23220
sonstige Kosten	probatorische Sitzung	35150
	vertiefte Exploration	35141
	biografische Anamnese	35140
	Versendung von Briefen / Unterlagen	40120 / 40124
	Bericht an Gutachter	35131
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen		

#### 6.4.4.5 Rehabilitation

##### Grundsätzliche Annahmen zur Kostenbestimmung

Berücksichtigt wurden nur die Rehabilitationsleistungen aus Perspektive der GRV, da diese die Kosten maßgeblich für die betrachtete Population (siehe Abschnitt 6.1.1.1) trägt. Übergangsgelder wurden nicht berücksichtigt, da diese Transferzahlungen sind, die nicht der erweiterten gesellschaftlichen Perspektive zuzuordnen sind. Diese würden nur für eine gesonderte Berechnung der Sozialversichertenperspektive dargestellt werden. In diesem Modell wurden weiterhin nur Leistungen zur stationären Rehabilitation inklusive der Zuzahlungen berücksichtigt, da die ambulante Rehabilitation nur 2,5 % der Gesamtkosten zur medizinischen Rehabilitation ausmacht [80]. Für dieses Modell wird angenommen, dass jeder Versicherte höchstens eine stationäre Rehabilitation pro Jahr erhält. Da die Annahme getroffen wurde, dass alle Patienten mit einer Erstlinientherapie im Modell starten, wurden für den ersten Zyklus („Depression Akutbehandlung ET“) keine Kosten für Rehabilitation berechnet.

##### Bestimmung des Mengen- und Preisgerüsts

Die Kosten für Rehabilitation wurden in Anlehnung an Prenzler et al. (2010) nach dem Macro-Costing-Ansatz berechnet [86]. Die Kosten aus Perspektive der GRV wurden in 3 Schritten berechnet. Zunächst wurde der Anteil der GKV-versicherten Patienten mit den Diagnosen F32 und F33 ermittelt, die eine Rehabilitation erhalten. Im zweiten Schritt wurden die durchschnittlichen Pflagestage einer Rehabilitation berechnet. Dann wurde ein durchschnittlicher stationärer Pflegesatz berechnet.



***Bestimmung des Anteils der Patienten mit der Diagnose (F32 oder F33), die stationäre Rehabilitation erhalten***

Der Anteil der depressiven Patienten, die eine stationäre Rehabilitation erhalten haben, wurde auf Grundlage der Gesamtbevölkerung im Alter von 18 bis 65 Jahren des Jahres 2009 ermittelt. Da aus den zur Verfügung stehenden Daten der GRV keine Population analog zu Abschnitt 6.1.1.1 selektiert werden konnte, wurde der Anteil der Patienten mit der Diagnose F32 und F33 an der 18- bis 65-jährigen Gesamtbevölkerung mithilfe der Prävalenz für die Versicherten der BARMER GEK für die Diagnosen F32 und F33 ermittelt [151]. Der entsprechende Anteil der „Indikationspopulation mittlere und schwere Depression“ an der „Basispopulation“ betrug 4,7 % (vgl. Abbildung 9).

Der Anteil der Patienten, die wegen einer Hauptdiagnose F32 oder F33 eine stationäre Rehabilitation erhalten, wurde dann mithilfe der Gesamtleistungen der stationären Rehabilitation für die Diagnosen F32 und F33 im Jahr 2009 berechnet [80]. Dieser Anteil betrug 2,1 %.

***Bestimmung der durchschnittlichen Anzahl der Pflēgetage eines stationären Rehabilitationsaufenthalts***

Im Jahr 2009 wurden durchschnittlich 40 Pflēgetage für affektive Störungen laut DRV ausgewiesen [80].

***Bestimmung eines durchschnittlichen stationären Tagespflegesatzes***

Der stationäre Pflegesatz wird für psychische Erkrankungen allgemein, ausgenommen Suchterkrankungen, berechnet. Dazu werden die durchschnittlichen stationären Kosten je Rehabilitationsaufenthalt für psychische Erkrankungen (4913,53 €) durch die durchschnittlichen stationären Pflēgetage (49,46 Tage) für Rehabilitation psychischer Erkrankungen geteilt [80]. Damit ergibt sich ein durchschnittlicher Tagespflegesatz für psychische Erkrankungen (ohne Suchterkrankungen) von 99,34 €. Dieser wurde mithilfe des Verbraucherindex auf das Jahr 2011 angepasst [149] und beträgt nach Anpassung 100,53 € pro Tag.

Da die Kosten für Rehabilitation nicht aus der Sozialversicherungsperspektive, sondern aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn betrachtet wurden, wurden auch Zuzahlungen in den Kostenblock Rehabilitation eingerechnet. Generell können für bis zu 42 Tage Zuzahlungen anfallen. Es wurden 10 €/je Tag berechnet. Für das Mengengerüst wurden die Patienten in die Gruppen „keine Zuzahlung“, „Zuzahlungen für weniger als 42 Tage“ und „Zuzahlungen für 42 Tage“ differenziert [80]. Für die Patienten, die Zuzahlungen für weniger als 42 Tage leisten mussten, wurde analog zu der prozentualen Verteilung der Patienten mit KH-Aufenthalt je nach durchschnittlicher KH-Verweildauer für 31 Tage (42 Tage abzüglich 11 Tage) bzw. 14 Tage (42 Tage abzüglich 28 Tage) Zuzahlungen berechnet (für die durchschnittlich angesetzten KH-Verweildauern siehe auch Abschnitt 6.4.4.7).

#### 6.4.4.6 Indirekte Kosten

##### Grundsätzliche Annahmen im Modell

Die Bestimmung der Kosten für Arbeitsunfähigkeit (AU) lässt sich nur näherungsweise mit GKV-Routinedaten bestimmen. Grund ist, dass die GKV erst dann AU-Tage gemeldet bekommt, wenn eine Krankschreibung vorliegt. Alle anderen Tage der AU konnten daher auch in diesem Bericht nicht abgebildet werden.

##### Bestimmung des Mengen- und Preisgerüsts

Die indirekten Kosten wurden mit dem Wert der durch Depression verlorenen Arbeitstage bestimmt. Um den Wert eines verlorenen Arbeitstags zu berechnen, wird das Arbeitnehmerentgelt pro Jahr durch die Anzahl der Arbeitnehmer mal 365 geteilt [135]. Um die indirekten Kosten zu ermitteln, wurden in einem weiteren Schritt die durch Depression verursachten AU-Tage mit dem Wert pro verlorenem Arbeitstag multipliziert. Der Wert für einen verlorenen Arbeitstag beträgt für das Jahr gerundet 96 € (gesamt 1,258 Mrd. € siehe Anhang F, Rechentool zum Ressourcenkonsum). Zur Berechnung der Anzahl der AU-Tage und des Patientenanteils wurden GKV-Routinedaten der BARMER GEK genutzt. Die Anzahl der AU-Tage pro Fall betrug im Jahr 2010 durchschnittlich gerundet 88 Tage. Der Patientenanteil mit AU-Tagen lag bei ca. 14 %. Die indirekten Kosten pro Fall und Jahr lagen bei 1203,84 € Die indirekten Kosten je Zyklus betragen damit 200,64 €

Tabelle 53: Kennzahlen der Arbeitsunfähigkeit, Routinedaten, „Kohorte Erstlinie“; Jahr 2010

N	n	Anteil n (%)	Summe Anz. Tage	Mittel Anz. Tage	SD Anz. Tage	Median Anz. Tage	Mittel AU-Fälle je n 2010	SD AU-Fälle je n 2010
5489 <sup>a</sup>	786	14,31	69 150	87,98	98,98	43	1,95	1,12

a: 2 fehlende Werte, keine AU-Daten auswertbar, vgl. „Kohorte Erstlinie“ N = 5491  
Anz.: Anzahl, AU: Arbeitsunfähigkeit, Mittel: Mittelwert, N: Gesamtpopulation, n: Population mit  $\geq 1$  Tag AU mit der Diagnoseobergruppe Depression „F32“ oder „F33“, SD: Standardabweichung

Die hohe Standardabweichung der durchschnittlichen AU-Dauer im Jahr 2010 ergibt sich aus der Streuung der Anzahl von AU-Fällen. Die rechtsschiefe Verteilung der AU-Tage entsteht durch Ausreißer mit langen AU-Zeiten bis zu einem Jahr. Diesen steht eine relevante Anzahl von Versicherten mit sehr kurzen AU-Zeiten von nur 1 bis 2 Tagen gegenüber. Zur Berechnung der indirekten Kosten im Modell der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden für die „Kohorte Erstlinie“ aus den Daten der BARMER GEK (siehe Abbildung 10) 87,98 AU-Tage pro depressivem Versicherten mit mindestens einem depressionsbezogenen AU-Ereignis im Jahr 2010 angesetzt.

#### **6.4.4.7 Zuzahlungen der GKV-Versicherten**

Zuzahlungen wurden für die Leistungsbereiche ambulante Leistungen, Arzneimittel und stationäre Leistungen ermittelt. Für Psychotherapie fallen keine Zuzahlungen an. Zuzahlungen für ambulante Kosten und Arzneimittel wurden jeweils nur für den Anteil der Patienten bestimmt, die im selben Zyklus nicht stationär versorgt wurden. Da keine Informationen über das Bruttoeinkommen der Patienten in der Population vorlagen, wurden mögliche Belastungsgrenzen nicht betrachtet.

##### **Ambulante Leistungen**

Es wird angenommen, dass alle Patienten im Modell die Praxisgebühr einmal im Quartal bezahlen. Daher wird die Praxisgebühr für alle Patienten mit einem Anteil von 0,67 pro Zyklus berechnet. Für die Patienten, welche fachärztliche Behandlung in Anspruch genommen haben, wird davon ausgegangen, dass sie eine Überweisung vom Hausarzt erhalten haben.

##### **Arzneimittel**

Relevant für die Höhe der durch den Patienten zu leistenden Zuzahlung bei Arzneimitteln ist zum einen die je Arzneimittelpackung vorgesehene Zuzahlung von 10 % (wobei gilt: mindestens 5, max. 10 € pro Arzneimittel; max. die Kosten des Arzneimittels). Gegebenenfalls kommt die positive Differenz zum Festbetrag hinzu. Analog zur Arzneimittelpreisberechnung (vgl. Abschnitt 6.4.4.2) wurde auch für die Berechnung der Zuzahlungen die Mittelung über den 12-Monats-Zeitraum (Juli 2010 bis Juni 2011) durchgeführt.

##### **Stationäre Leistungen**

Je KH-Aufenthalt wurden 10 € Zuzahlung pro Tag für maximal 28 Tage pro Kalenderjahr, berechnet. Der Anteil der Patienten, die mindestens 28 Tage im Krankenhaus waren, und der Anteil der Patienten, die kürzer im Krankenhaus waren, wurde auf Grundlage der Daten der BARMER GEK bestimmt. Weiterhin wurde die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten mit einem Aufenthalt, der kürzer als 28 Tage war, auf Grundlage der Routinedaten berechnet.

Tabelle 54: Kosten und Mengen Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose Depression, Routinedaten, „Kohorte Erstlinie“ mit weniger als 28 depressionsbezogenen Krankenhaustagen im Jahr 2010

N	n	Anteil n (%)	Mittel Anz. KH-Tage	SD Anz. KH-Tage
5491	87	1,58	11,49	8,71
Anz.: Anzahl, KH: Krankenhaus, Mittel: Mittelwert, N: Gesamtpopulation, n: Population mit $\geq 1$ depressionsbezogenen KH-Aufenthalt im Jahr 2010 mit weniger als 28 depressionsbezogenen KH-Tagen, SD: Standardabweichung				

## Psychotherapie

In diesem Leistungsbereich wurden keine Zuzahlungen berechnet, da die Praxisgebühr für Psychiater bei ambulanten Leistungen unter FA berechnet wurde.

### 6.4.5 Zustandsbezogene Kostenbestimmung nach Kostenbereichen

Im jeweiligen Markov-Zustand sind die Kosten über die im Modell möglichen Zyklen gleichbleibend. Jedoch wurden beim Übergang in die absorbierenden Zustände zusätzlich einmalige Kosten angesetzt, die in den Folgezyklen nicht mehr veranschlagt wurden. Auf diese einmaligen Kosten wird in den Abschnitten 6.4.5.1 und 6.4.5.3 eingegangen.

Im ambulanten Bereich und bei den Arzneimittelkosten wurde das Mengengerüst je nach Zustand verändert. Daher wird im Folgenden darauf eingegangen, wie das Mengengerüst der Kostenbereiche je Zustand variiert und welche Annahmen zugrunde gelegt wurden. Die Kostenbereiche stationäre Kosten, Psychotherapie, Rehabilitation und indirekte Kosten werden als fixe Beträge auf die jeweiligen Zustände aufgeschlagen, lediglich der Anteil der Patienten bzw. die Gewichtung ist je Zustand unterschiedlich. Da die Vorgehensweise zur Bestimmung dieser Kostenbereiche vollständig in den Abschnitten 6.4.4.3 bis 6.4.4.6 dargestellt ist, wird hier nur auf die Bestimmung der Patientenanteile auf die jeweiligen Zustände eingegangen. Eine detaillierte Aufstellung der Kostenbestimmung je Zustand und Kostenbereich ist in Anhang F, Rechentool Ressourcenkonsum, beschrieben.

Die Zweitlinientherapie umfasst bei der Arzneimittelgabe 3 Handlungsoptionen: die Augmentation am Beispiel Lithium, den Wechsel zu oder die Kombination mit einem anderen Antidepressivum. Diese Handlungsoptionen treten je nach Zustand mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit auf (siehe Tabelle 55) und sind dementsprechend mit unterschiedlichen Kosten vor allem im Bereich vertragsärztliche Kosten und Arzneimittel verbunden.

Tabelle 55: Handlungsoptionen in der Zweitlinientherapie

Handlungsoptionen Arzneimittelver- ordnung	Depression nach Abbruch ZT	Depression nach fehlendem Ansprechen ZT	Depression nach Rückfall ZT	Ansprechen / Remission nach Abbruch ZT
Wechsel	100 %	60 % (Quelle: Expertenbefra- gung, NVL [45])	60 % (Quelle: Expertenbefra- gung, NVL [45])	100 %
Augmentation (Lithium)	-	10 % (Quelle: Expertenbefra- gung, NVL [45])	10 % (Quelle: Expertenbefra- gung, NVL [45])	-
Kombination mit anderen Antidepressiva	-	30 % (Quelle: Expertenbefra- gung, NVL [45])	30 % (Quelle: Expertenbefra- gung, NVL [45])	-
NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, ZT: Zweitlinientherapie				

Für 25 % der Patienten wird angenommen, dass diese nach einem Zyklus in der Zweitlinientherapie remittieren und daher nur Kosten im vertragsärztlichen Bereich und für Arzneimittel verursachen (siehe Abschnitt 6.3.2.2).

#### 6.4.5.1 Ambulante Leistungen

##### Erstlinientherapie

Laut der NVL steht der Hausarzt als erstes Glied in der Versorgungskette depressiv Erkrankter. Eine Überweisung an den Facharzt sollte laut der NVL erfolgen, wenn nach spätestens 6 Wochen keine Besserung eintritt [45]. Somit wird in diesem Modell die Annahme getroffen, dass im Akutzustand sowie in den Zuständen Ansprechen und Remission ca. 75 % der Patienten zum Hausarzt und ca. 25 % zum Facharzt gehen. Bei Zweitlinientherapie und dem Zustand „Depression nach Rückfall Weiterbehandlung ET“ wurde die Annahme getroffen, dass 25 % der Patienten vom Hausarzt und 75 % vom Facharzt behandelt werden (siehe Abschnitt 6.5).

Für alle Patienten des Zustands „Depression Akutbehandlung ET“ wurden ein engmaschiges Monitoring mit 6 Arztbesuchen sowie Laborkosten für ein einmaliges Blutbild berechnet. Für die Gabe von TZA wurde ein EKG berechnet. Im Zustand „Ansprechen Weiterbehandlung ET“ werden die Abstände zwischen den Arztbesuchen größer (laut der NVL nach der 4. Behandlungswoche alle 2 bis 4 Wochen und nach 3 Monaten längere Intervalle). So wurden ab dem zweiten Zyklus nur noch 2 Arztbesuche berechnet. Es wurde davon ausgegangen, dass bei Ansprechen keine weiteren Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Bei der Gabe von TZA wurde eine weitere EKG-Kontrolle berücksichtigt. Bei „Remission Weiterbehandlung ET“ fallen die Kosten für vertragsärztliche Versorgung für 100 % der Patienten an, da davon auszugehen ist, dass bei Remission keine stationäre Behandlung wegen Depression notwendig ist. In diesem Zyklus wurde nur ein Arztbesuch angenommen. Bei „Depression nach Rückfall Weiterbehandlung ET“ werden die gleichen Kosten angesetzt wie im Zustand „Depression Akutbehandlung ET“, da wieder von einer engmaschigeren ärztlichen Betreuung auszugehen

ist [45]. Diese Annahmen wurden durch die klinischen Experten bestätigt (siehe Abschnitt 6.1.6).

### **Zweitlinientherapie**

In der Zweitlinientherapie wurden jeweils 3 Arztbesuche je Zyklus veranschlagt. Bei „Depression nach fehlendem Ansprechen ZT“ und „Depression nach Rückfall ZT“ wurden EBM-Ziffern berechnet, die bei Lithiumgabe abgerechnet werden (siehe Anhang F, Rechentool Ressourcenkonsum). Für alle absorbierenden Zustände wurden bei Übergang in den Zustand einmalig 3 weitere Arztbesuche gerechnet. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass die Patienten teils hohe Kosten beim Übergang in den Zustand haben, sich der Behandlungsaufwand im Laufe der Zeit aber mit großer Wahrscheinlichkeit wieder mindert. Weitere einmalige Kosten wurden für die Zustände „Depression nach fehlendem Ansprechen ZT“ und „Depression nach Rückfall ZT“ für eine einmalige Plasmaspiegelkontrolle berechnet.

#### **6.4.5.2 Arzneimittel**

##### **Erstlinientherapie**

Die Arzneimittelkosten in den Zuständen der Erstlinientherapie werden über die Multiplikation der Tagestherapiekosten (vgl. Abschnitt 6.4.4.2) mit der Anzahl an Tagen je Zyklus (6 Zyklen pro Jahr, also  $365/6$ ) und dem Anteil ambulanter Patienten berechnet. Im Beispiel Maprotilin wären das für den Zustand „Depression Akutbehandlung ET“  $0,38 \cdot 365/6 \cdot 0,99$ .

##### **Zweitlinientherapie**

###### **Wechsel**

Eine Aufstellung der Wahrscheinlichkeiten, zu welchen Medikamenten jeweils gewechselt wird (Switch), wird in Anlehnung an die Verordnungsanteile der Arzneimittel laut Arzneiverordnungs-Report [146] bestimmt. Beim Wechsel zu einem anderen Antidepressivum empfiehlt die NVL, die Substanzklasse zu wechseln. Dies wurde in den Berechnungen ebenfalls berücksichtigt. Das Ausschleichen des alten Medikaments wird vernachlässigt. Sicherheitsabstände müssen nicht berücksichtigt werden, da die Verordnung von MAO-Hemmern hier nicht betrachtet wird [45].

Tabelle 56 zeigt, von welchem Arzneimittel (ausgehend von Zeile 1) zu welchen anderen Arzneimitteln gewechselt werden kann. Für die Prozentangaben in Klammern wurden die Verordnungsanteile der jeweils für den Wechsel infrage kommenden einzelnen Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen zueinander in Relation gesetzt.

Tabelle 56: Berücksichtigte Optionen in der Zweitlinientherapie beim Wechsel zu einem anderen Antidepressivum<sup>a</sup>

von → nach ↓	Bupropion	Duloxetin	Mirtazapin	Venlafaxin	Agomelatin	SSRI Leit- substanz (Paroxetin)	Trazodon	TZA Leit- substanz (Maprotilin)
<b>Bupropion</b>	-	0,90 %	0,92 %	0,90 %	0,78 %	1,82 %	0,78 %	0,90 %
<b>Duloxetin</b>	9,08 %	-	10,57 %	gleiche Substanz- klasse	9,06 %	21,03 %	9,03 %	10,40 %
<b>Mirtazapin</b>	14,89 %	17,01 %	-	17,01 %	14,84 %	34,48 %	14,81 %	17,05 %
<b>Venlafaxin</b>	4,20 %	gleiche Substanz- klasse	4,89 %	-	4,18 %	9,72 %	4,17 %	4,81 %
<b>Agomelatin</b>	0,50 %	0,57 %	0,58 %	0,57 %	-	1,15 %	0,49 %	0,57 %
<b>SSRI Leit- substanz (Paroxetin)</b>	57,61 %	65,84 %	67,07 %	65,84 %	57,44 %	-	57,30 %	65,99 %
<b>Trazodon</b>	0,24 %	0,28 %	0,28 %	0,28 %	0,24 %	0,56 %	-	0,28 %
<b>TZA Leit- substanz (Mapro- tilin)</b>	13,49 %	15,41 %	15,70 %	15,41 %	13,45 %	31,24 %	13,41 %	-

a: Werte in Prozent entsprechen den nach Arzneiverordnungs-Report 2010 errechneten Gewichten für die Verordnungsanteile (Spaltensummen 100 %, vorbehaltlich Rundungsdifferenzen)  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Für jede Strategie wurden die Tagestherapiekosten der für den Switch infrage kommenden Arzneimittel mit den jeweiligen Verordnungsanteilen gewichtet und mit der Anzahl an Tagen je Zyklus multipliziert. Dieses und die weiteren Beispielberechnungen dienen nur der Veranschaulichung der Arzneimitteltagestherapiekosten. Sie wurden daher mit den Tagestherapiekosten (TTK) aus Tabelle 50 gerechnet. Daher kann es rundungsbedingt zu Abweichungen von Arzneimitteltherapiekosten kommen, die sich auf Basis der im Kostentool mit mehr Dezimalstellen hinterlegten Werten ergeben (vgl. Anhang F).

Die Kosten der Handlungsoption „Wechsel zu einem anderen Antidepressivum“ belaufen sich beispielsweise bei Mirtazapin auf:

$$(TTK \text{ Venlafaxin} * 4,89 \% + TTK \text{ Duloxetin} * 10,57 \% + TTK \text{ SSRI} * 67,07 \% + TTK \text{ TZA} * 15,70 \% + TTK \text{ Trazodon} * 0,28 \% + TTK \text{ Bupropion} * 0,92 \% + TTK \text{ Agomelatin} * 0,58 \%) * 365/6 = 39,43 \text{ €}$$

Daraus resultieren die Arzneimittelkosten bei der Handlungsoption „Wechsel“, die abhängig vom ZT-Zustand mit der Wahrscheinlichkeit für diese Handlungsoption (vgl. Tabelle 55) zu multiplizieren sind.

### ***Augmentation***

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten bei Augmentation am Beispiel Lithium wurden für den gesamten Zyklus zu den Tagestherapiekosten des jeweiligen Antidepressivums die Tagestherapiekosten von Lithium addiert.

Die Kosten der Handlungsoption „Augmentation mit Lithium“ belaufen sich, wieder beim Beispiel Mirtazapin, auf:

$$(\text{TTK Mirtazapin} + \text{TTK Lithium}) * 365/6 = 56,58 \text{ €}$$

### ***Kombination mit anderen Antidepressiva***

Die NVL empfiehlt die Kombinationen Mianserin oder Mirtazapin mit SSRI oder TZA [45]. Die Wahrscheinlichkeit zum Beispiel einer Kombination von Mirtazapin mit SSRI vs. eine Kombination mit TZA wird wiederum anhand der Verordnungsanteile laut Arzneiverordnungs-Report berechnet (vgl. Tabelle 57). SSRI und TZA werden dabei als Gruppe betrachtet und mit dem Preis der Leitsubstanz (siehe Abschnitt 6.4.4.2) bewertet. Für die anderen Substanzen fällt Kombination als Handlungsoption weg.

Tabelle 57 zeigt, welches Arzneimittel mit welchem anderen Arzneimittel kombiniert werden kann. Für die Prozentangaben in Klammern wurden die Verordnungsanteile der jeweils für die Kombination infrage kommenden Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen zueinander in Relation gesetzt.

Für jede Strategie wurden die Tagestherapiekosten der somit für die Kombination infrage kommenden Arzneimittel mit den jeweiligen Verordnungsanteilen gewichtet, zu den Tagestherapiekosten des Ausgangsarzneimittels hinzugezählt und die Gesamtsumme mit der Anzahl an Tagen je Zyklus multipliziert. Die Kosten der Handlungsoption „Kombination mit anderem Antidepressivum“ belaufen sich beim Beispiel Mirtazapin dementsprechend auf:

$$(\text{TTK Mirtazapin} + \text{TTK SSRI} * 81,03 \% + \text{TTK TZA} * 18,97 \%) * 365/6 = 50,61 \text{ €}$$



Tabelle 57: Berücksichtigte Optionen in der Zweitlinientherapie bei der Kombination mit einem anderen Antidepressivum

	<b>Mirtazapin</b>	<b>SSRI Leitsubstanz (Paroxetin)</b>	<b>TZA Leitsubstanz (Maprotilin)</b>
<b>Bupropion</b>	keine Kombination	keine Kombination	keine Kombination
<b>Duloxetin</b>	keine Kombination	keine Kombination	keine Kombination
<b>Mirtazapin</b>	-	100 % <sup>a</sup>	100 % <sup>a</sup>
<b>Venlafaxin</b>	keine Kombination	keine Kombination	keine Kombination
<b>Agomelatin</b>	keine Kombination	keine Kombination	keine Kombination
<b>SSRI Leitsubstanz (Paroxetin)</b>	81,03 % <sup>a</sup>	-	keine Kombination
<b>Trazodon</b>	keine Kombination	keine Kombination	keine Kombination
<b>TZA Leitsubstanz (Maprotilin)</b>	18,97 % <sup>a</sup>	keine Kombination	-

a: Werte in Prozent entsprechen den nach Arzneiverordnungs-Report 2010 errechneten Gewichten für die Verordnungsanteile (Spaltensummen 100 %, vorbehaltlich Rundungsdifferenzen)  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### **Beispielrechnung der Arzneimittelkosten in den Zuständen der Zweitlinientherapie**

Wie im Abschnitt 6.4.4, Tabelle 55 ausgeführt, ist in den Zuständen der Zweitlinientherapie davon auszugehen, dass die Handlungsoptionen „Arzneimittelwechsel“, „Augmentation mit Lithium“ sowie „Kombination mit anderen Antidepressiva“ zu unterschiedlich hohen Anteilen auftreten. Konkret ist in den Zuständen „Depression nach Rückfall ZT“ und „Depression nach fehlendem Ansprechen ZT“ mit 60 % Wahrscheinlichkeit von einem Arzneimittelwechsel auszugehen, mit 10 % Wahrscheinlichkeit von einer Augmentation mit Lithium und mit 30 % Wahrscheinlichkeit von einer Kombination mit anderen Antidepressiva. Demnach berechnen sich die ambulanten Arzneimittelkosten beim oben genannten Beispiel Mirtazapin wie folgt:

$$39,43 \text{ €} * 60 \% + 56,58 \text{ €} * 10 \% + 50,61 \text{ €} * 30 \% = 44,50 \text{ €}$$

Für die Zustände „Depression nach Abbruch ZT“ und „Ansprechen / Remission nach Abbruch ZT“ gilt zu 100 % die Option Arzneimittelwechsel; die Kosten betragen demnach bei Mirtazapin 39,43 €

Bei den Antidepressiva, für die keine Kombination vorgesehen ist, werden die Anteile für die Optionen Wechsel und Augmentation mit  $60/(60+10)$  und  $10/(60+10)$ , d. h. mit 85,71 % und 14,29 %, berechnet.

### **6.4.5.3 Psychotherapie**

Da in dem angewandten Markov-Modell nicht eindeutig festgelegt werden kann, wann Patienten eine Psychotherapie beginnen und wann diese beendet wird, wurde für die sonstigen abzurechnenden Ziffern, wie in Abschnitt 6.4.4.4 und Anhang F beschrieben, folgende

vereinfachte Annahme getroffen: In der Akuttherapie wurden diese sonstigen Kosten für Psychotherapie für alle Arzneimittelstrategien angesetzt. Bei Eintritt in die absorbierenden Zustände des Modells wurden diese Kosten erneut berechnet, da die Anteile der Patienten mit Psychotherapie in diesen Zuständen ansteigt (siehe Abschnitt 6.4.5.4). Im Zustand „Ansprechen / Remission nach Abbruch ZT“ wurden diese Kosten nicht mehr angesetzt.

#### **6.4.5.4 Anteile der Patienten nach Zuständen für alle Kostenbereiche**

Da für alle weiteren Kostenbereiche (stationäre Kosten, Rehabilitation und AU) die zustandsbezogene Kostenbestimmung mit unterschiedlichen Patientenanteilen erfolgte, werden diese nun dargestellt.

Alle Patientenanteile wurden mithilfe der Expertenbefragung bzw. mithilfe der Einschätzungen des klinischen Sachverständigen (siehe Abschnitt 6.1.6) bestimmt.

Für die stationären Kosten wurden jährliche Anteile aus der Expertenbefragung mit Unterstützung des klinischen Sachverständigen auf die jeweiligen Zyklen heruntergebrochen, um die durchschnittlichen stationären Kosten je depressivem Patienten je Zyklus und Zustand darzustellen. Demnach fielen je nach Zustand für 0 bis 2 % der Patienten pro Zyklus stationäre Kosten an.

Die ambulanten Kosten und die Arzneimittelkosten sowie Zuzahlungen GKV fielen für alle Patienten an, die nicht stationär behandelt wurden. Die Anteile für Psychotherapie wurden direkt aus der Expertenbefragung übernommen. Anders als bei den Patienten in stationärer Versorgung wurde die Annahme getroffen, dass die gleichen Patienten Psychotherapie über mehrere Zyklen erhalten. Somit wurden die Anteile nicht auf den Zyklus heruntergerechnet und betragen somit 0 bis 35 % je nach Zustand.

Der Anteil der Patienten, die Rehabilitation erhielten, betrug pro Jahr 2,1 % (siehe Abschnitt 6.4.4.5). Dieser wurde auf 5 Zyklen gleichverteilt, da im ersten Zyklus keine Kosten für Rehabilitation berechnet wurden. Somit ergibt sich ein Anteil je Zyklus von 0,4 %. Im Zustand „Depression Akutbehandlung ET“ und „Remission Weiterbehandlung ET“ wurde der Anteil gleich 0 angenommen. Da die durchschnittliche Verweildauer geringer als ein Zyklus ist, schließt eine Rehabilitation nicht im gleichen Zyklus Kosten in anderen Leistungsbereichen (Ausnahme stationäre Kosten) aus. Da der Anteil der Patienten, die Rehabilitation in Anspruch nehmen, so gering ist, wurde dieser, um die Berechnungen zu vereinfachen, nicht anteilig in anderen Leistungsbereichen abgezogen.

Bei den indirekten Kosten wurde der jährliche Anteil aus den GKV-Routinedaten (14 %) auf die 6 Zyklen aufgeteilt (2,3 %). Aufgrund der Befragung des klinischen Sachverständigen wurden die Anteile für die Zustände „Ansprechen Weiterbehandlung ET“ und „Ansprechen / Remission nach Abbruch ZT“ nur mit 0,7 gewichtet (1,6 %) und der Zustand Remission mit 0.

Die folgenden Tabellen geben jeweils eine zusammenfassende Übersicht der Anteile für die Erstlinien- und die Zweitlinientherapie.

Tabelle 58: Inanspruchnahme nach Leistungsbereichen für Patienten in Erstlinientherapie, nach Zuständen ausgewiesen als Anteile an der Gesamtpopulation

Perspektive	Kostenbereiche	Zustände			
		Depression Akutbehandlung ET	Ansprechen Weiterbehandlung ET	Remission Weiterbehandlung ET	Depression nach Rückfall Weiterbehandlung ET
<b>GKV-Versicherungsgemeinschaft</b>	ambulante Leistungen	99 %	99,5 %	100 %	98 %
	Arzneimittel	99 %	99,5 %	100 %	98 %
	GKV-Zuzahlungen	99 %	99,5 %	100 %	98 %
	Kombination mit Psychotherapie	15 %	15 %	0 %	35 %
	stationäre Aufenthalte	1 %	0,5 %	0 %	2 %
<b>Gesellschaftliche Perspektive</b>	Rehabilitation	0 %	0,4 %	0 %	0,4 %
	indirekte Kosten	2,3 %	1,6 %	0 %	2,3 %

ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 59: Inanspruchnahme nach Leistungsbereichen für Patienten in Zweitlinientherapie, nach Zuständen ausgewiesen als Anteile an der Gesamtpopulation

Perspektive	Kostenbereiche	Zustände			
		Depression nach Abbruch ZT	Depression nach fehlendem Ansprechen ZT	Depression nach Rückfall ZT	Ansprechen / Remission nach Abbruch ZT
<b>GKV-Versicherungsgemeinschaft</b>	ambulante Leistungen	98 %	98 %	98 %	99,5 %
	Arzneimittel	98 %	98 %	98 %	99,5 %
	GKV-Zuzahlungen	98 %	98 %	98 %	99,5 %
	Kombination mit Psychotherapie	35 %	35 %	35 %	15 %
	stationäre Aufenthalte	2 %	2 %	2 %	0,5 %
<b>Gesellschaftliche Perspektive</b>	Rehabilitation	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,4 %
	indirekte Kosten	2,3 %	2,3 %	2,3 %	1,6 %

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, ZT: Zweitlinientherapie

**6.4.6 Zusammenfassende Darstellung der Kostenergebnisse**

Tabelle 60: Kostenparameter Modell Depression ET Akutbehandlung (1. Zyklus)

Depression ET (akut) Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten aller Patienten</b>	ambulante Kosten	76,00	76,00	76,00	83,81	76,00	76,00	76,00	76,00	63,46
	Arzneimittelkosten	49,80	142,07	19,43	22,86	68,04	95,24	152,78	24,94	0,00
	Psychotherapie	43,91	43,91	43,91	43,91	43,91	43,91	43,91	43,91	43,91
	stationärer Aufenthalt	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	5,95	6,15	3,01	0,00	0,00	10,04	9,22	3,04	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulant, Psychotherapie, stationär)	9,31	9,31	9,31	9,31	9,31	9,31	9,31	9,31	9,31
	Übergangskosten einmalig (ambulant)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>282,27</b>	<b>374,73</b>	<b>248,96</b>	<b>257,18</b>	<b>294,56</b>	<b>331,79</b>	<b>388,51</b>	<b>254,50</b>	<b>213,97</b>
	indirekte Kosten	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>482,91</b>	<b>575,37</b>	<b>449,60</b>	<b>457,82</b>	<b>495,20</b>	<b>532,43</b>	<b>589,16</b>	<b>455,14</b>	<b>414,61</b>

ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 61: Kostenparameter Modell Ansprechen ET Weiterbehandlung (2.–6. Zyklus)

<b>Ansprechen ET (kont.) Kosten in €</b>	<b>Kostenparameter</b>	<b>Venlafaxin (Prüfsubstanz)</b>	<b>Duloxetin (Prüfsubstanz)</b>	<b>SSRI Leitsubstanz</b>	<b>TZA Leitsubstanz</b>	<b>Trazodon</b>	<b>Bupropion (Prüfsubstanz)</b>	<b>Agomelatin</b>	<b>Mirtazapin (Prüfsubstanz)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Kosten aller Patienten</b>	ambulante Kosten	34,71	34,71	34,71	42,56	34,71	34,71	34,71	34,71	34,71
	Arzneimittelkosten	50,05	142,79	19,53	22,97	68,39	95,72	153,55	25,07	0,00
	Psychotherapie	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17
	stationärer Aufenthalt	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	5,98	6,18	3,03	0,00	0,00	10,09	9,26	3,05	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>183,72</b>	<b>276,65</b>	<b>150,25</b>	<b>158,50</b>	<b>196,07</b>	<b>233,49</b>	<b>290,50</b>	<b>155,81</b>	<b>127,69</b>
	indirekte Kosten	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>341,89</b>	<b>434,82</b>	<b>308,42</b>	<b>316,68</b>	<b>354,25</b>	<b>391,67</b>	<b>448,68</b>	<b>313,98</b>	<b>285,86</b>

ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 62: Kostenparameter Modell Remission ET Weiterbehandlung (2.–6. Zyklus)

Remission ET (kont.) Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin (Prüfsubstanz)	Duloxetin (Prüfsubstanz)	SSRI Leitsubstanz	TZA Leitsubstanz	Trazodon	Bupropion (Prüfsubstanz)	Agomelatin	Mirtazapin (Prüfsubstanz)	Placebo
<b>Kosten aller Patienten</b>	ambulante Kosten	25,43	25,43	25,43	25,43	25,43	25,43	25,43	25,43	25,43
	Arzneimittelkosten	50,30	143,50	19,63	23,09	68,73	96,20	154,32	25,20	0,00
	Psychotherapie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	stationärer Aufenthalt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	6,01	6,21	3,04	0,00	0,00	10,14	9,31	3,07	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulant, Psychotherapie, stationär)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Übergangskosten einmalig (ambulant)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>88,75</b>	<b>182,14</b>	<b>55,10</b>	<b>55,52</b>	<b>101,16</b>	<b>138,77</b>	<b>196,07</b>	<b>60,69</b>	<b>32,43</b>
	indirekte Kosten	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>88,75</b>	<b>182,14</b>	<b>55,10</b>	<b>55,52</b>	<b>101,16</b>	<b>138,77</b>	<b>196,07</b>	<b>60,69</b>	<b>32,43</b>

ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 63: Kostenparameter Modell Depression ET Weiterbehandlung nach Rückfall (3.–6. Zyklus)

Depression ET (kont.) nach Rückfall Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten aller Patienten</b>	ambulante Kosten	55,96	55,96	55,96	63,69	55,96	55,96	55,96	55,96	55,96
	Arzneimittelkosten	49,30	140,63	19,24	22,62	67,35	94,27	151,24	24,69	0,00
	Psychotherapie	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13
	stationärer Aufenthalt	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	5,89	6,08	2,98	0,00	0,00	9,94	9,13	3,01	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulant, Psychotherapie, stationär)	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61
	Übergangskosten einmalig (ambulant)	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>451,30</b>	<b>542,83</b>	<b>418,33</b>	<b>426,46</b>	<b>463,46</b>	<b>500,32</b>	<b>556,47</b>	<b>423,81</b>	<b>396,11</b>
	indirekte Kosten	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>669,66</b>	<b>761,19</b>	<b>636,70</b>	<b>644,83</b>	<b>681,83</b>	<b>718,69</b>	<b>774,84</b>	<b>642,17</b>	<b>614,48</b>

ET: Erstlinientherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, kont.: kontinuierlich, Fortsetzung des Zustands im Folgezyklus, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 64: Kostenparameter Modell Depression ZT nach Abbruch (2.–6. Zyklus)

Depression ZT nach Abbruch Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 75 % Patienten ohne Remission</b>	ambulante Kosten	56,09	56,09	56,09	56,09	56,09	56,09	56,09	56,09	56,09
	Arzneimittelkosten	22,24	22,24	53,79	35,80	33,96	33,56	33,46	35,66	0,00
	Psychotherapie	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13
	stationärer Aufenthalt	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	2,61	2,61	3,17	3,54	3,07	3,01	3,03	3,07	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52	32,52
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>421,09</b>	<b>421,09</b>	<b>453,19</b>	<b>435,57</b>	<b>433,26</b>	<b>432,81</b>	<b>432,73</b>	<b>434,97</b>	<b>396,23</b>
	indirekte Kosten	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>639,46</b>	<b>639,46</b>	<b>671,56</b>	<b>653,94</b>	<b>651,63</b>	<b>651,18</b>	<b>651,09</b>	<b>653,33</b>	<b>614,60</b>

(Fortsetzung)



Tabelle 64: Kostenparameter Modell Depression ZT nach Abbruch (2.–6. Zyklus) (Fortsetzung)

Depression ZT nach Abbruch Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 25 % Patienten in Remission</b>	ambulante Kosten	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64
	Arzneimittelkosten	22,70	22,70	54,88	36,53	34,65	34,25	34,14	36,38	0,00
	Psychotherapie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	stationärer Aufenthalt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	2,67	2,67	3,24	3,61	3,13	3,07	3,10	3,14	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>60,00</b>	<b>60,00</b>	<b>92,76</b>	<b>74,78</b>	<b>72,42</b>	<b>71,96</b>	<b>71,87</b>	<b>74,16</b>	<b>34,64</b>
	indirekte Kosten	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>60,00</b>	<b>60,00</b>	<b>92,76</b>	<b>74,78</b>	<b>72,42</b>	<b>71,96</b>	<b>71,87</b>	<b>74,16</b>	<b>34,64</b>

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZT: Zweitlinientherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Kostenparameter Modell Depression ZT nach fehlendem Ansprechen (2.–6. Zyklus)

Depression ZT nach fehlendem Ansprechen Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 75 % Patienten ohne Remission</b>	ambulante Kosten	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	56,00
	Arzneimittelkosten	29,26	42,31	49,58	40,14	41,88	45,39	53,44	39,44	0,00
	Psychotherapie	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13
	stationärer Aufenthalt	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	3,93	3,96	4,59	3,62	3,48	4,85	4,76	4,37	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	32,52
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>456,32</b>	<b>469,40</b>	<b>477,30</b>	<b>466,89</b>	<b>468,49</b>	<b>473,37</b>	<b>481,32</b>	<b>466,94</b>	<b>396,15</b>
	indirekte Kosten	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>674,69</b>	<b>687,76</b>	<b>695,67</b>	<b>685,26</b>	<b>686,86</b>	<b>691,73</b>	<b>699,69</b>	<b>685,30</b>	<b>614,51</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Kostenparameter Modell Depression ZT nach fehlendem Ansprechen (2.–6. Zyklus) (Fortsetzung)

Depression ZT nach fehlendem Ansprechen Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 25 % Patienten in Remission</b>	ambulante Kosten	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64
	Arzneimittelkosten	29,86	43,17	50,59	40,96	42,73	46,31	54,53	40,25	0,00
	Psychotherapie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	stationärer Aufenthalt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	4,01	4,04	4,69	3,69	3,55	4,95	4,85	4,46	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>68,51</b>	<b>81,85</b>	<b>89,92</b>	<b>79,29</b>	<b>80,93</b>	<b>85,90</b>	<b>94,01</b>	<b>79,34</b>	<b>34,64</b>
	indirekte Kosten	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>68,51</b>	<b>81,85</b>	<b>89,92</b>	<b>79,29</b>	<b>80,93</b>	<b>85,90</b>	<b>94,01</b>	<b>79,34</b>	<b>34,64</b>

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZT: Zweitlinientherapie

Tabelle 66: Kostenparameter Modell Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch (3.–6. Zyklus)

Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 75 % Patienten ohne Remission</b>	ambulante Kosten	56,95	56,95	56,95	56,95	56,95	56,95	56,95	56,95	56,95
	Arzneimittelkosten	22,58	22,58	54,61	36,35	34,48	34,08	33,97	36,20	0,00
	Psychotherapie	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17	36,17
	stationärer Aufenthalt	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65	48,65
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	2,65	2,65	3,22	3,59	3,12	3,06	3,08	3,12	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15	8,15
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	33,02	33,02	33,02	33,02	33,02	33,02	33,02	33,02	33,02
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>208,18</b>	<b>208,18</b>	<b>240,77</b>	<b>222,88</b>	<b>220,54</b>	<b>220,08</b>	<b>219,99</b>	<b>222,27</b>	<b>182,94</b>
	indirekte Kosten	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45	140,45
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>366,36</b>	<b>366,36</b>	<b>398,95</b>	<b>381,06</b>	<b>378,71</b>	<b>378,25</b>	<b>378,17</b>	<b>380,44</b>	<b>341,12</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 66: Kostenparameter Modell Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch (3.–6. Zyklus) (Fortsetzung)

Ansprechen / Remission ZT nach Abbruch Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 25 % Patienten in Remission</b>	ambulante Kosten	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64
	Arzneimittelkosten	22,70	22,70	54,88	36,53	34,65	34,25	34,14	36,38	0,00
	Psychotherapie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	stationärer Aufenthalt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	2,67	2,67	3,24	3,61	3,13	3,07	3,10	3,14	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>60,00</b>	<b>60,00</b>	<b>92,76</b>	<b>74,78</b>	<b>72,42</b>	<b>71,96</b>	<b>71,87</b>	<b>74,16</b>	<b>34,64</b>
	indirekte Kosten	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>60,00</b>	<b>60,00</b>	<b>92,76</b>	<b>74,78</b>	<b>72,42</b>	<b>71,96</b>	<b>71,87</b>	<b>74,16</b>	<b>34,64</b>

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZT: Zweitlinientherapie

Tabelle 67: Kostenparameter Modell Depression ZT nach Rückfall (3.–6. Zyklus)

Depression ZT nach Rückfall Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 75 % Patienten ohne Remission</b>	ambulante Kosten	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	57,55	56,00
	Arzneimittelkosten	29,26	42,31	49,58	40,14	41,88	45,39	53,44	39,44	0,00
	Psychotherapie	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13	83,13
	stationärer Aufenthalt	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60	194,60
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	3,93	3,96	4,59	3,62	3,48	4,85	4,76	4,37	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulante, Psychotherapie, stationär)	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61	11,61
	Übergangskosten einmalig (ambulante)	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	57,95	32,52
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28	18,28
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>456,32</b>	<b>469,40</b>	<b>477,30</b>	<b>466,89</b>	<b>468,49</b>	<b>473,37</b>	<b>481,32</b>	<b>466,94</b>	<b>396,15</b>
	indirekte Kosten	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64	200,64
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73	17,73
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>674,69</b>	<b>687,76</b>	<b>695,67</b>	<b>685,26</b>	<b>686,86</b>	<b>691,73</b>	<b>699,69</b>	<b>685,30</b>	<b>614,51</b>

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Kostenparameter Modell Depression ZT nach Rückfall (3.–6. Zyklus) (Fortsetzung)

Depression ZT nach Rückfall Kosten in €	Kostenparameter	Venlafaxin	Duloxetin	SSRI	TZA	Trazodon	Bupropion	Agomelatin	Mirtazapin	Placebo
		(Prüfsubstanz)	(Prüfsubstanz)	Leitsubstanz	Leitsubstanz		(Prüfsubstanz)		(Prüfsubstanz)	
<b>Kosten der 25 % Patienten in Remission</b>	ambulante Kosten	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64	27,64
	Arzneimittelkosten	29,86	43,17	50,59	40,96	42,73	46,31	54,53	40,25	0,00
	Psychotherapie	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	stationärer Aufenthalt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (Arzneimittel)	4,01	4,04	4,69	3,69	3,55	4,95	4,85	4,46	0,00
	Zuzahlungen GKV-Versicherte (ambulant, Psychotherapie, stationär)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
	Übergangskosten einmalig (ambulant)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Übergangskosten einmalig (Psychotherapie)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft (gesamt)</b>	<b>68,51</b>	<b>81,85</b>	<b>89,92</b>	<b>79,29</b>	<b>80,93</b>	<b>85,90</b>	<b>94,01</b>	<b>79,34</b>	<b>34,64</b>
	indirekte Kosten	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Rehabilitation (Rentenversicherung) inkl. Zuzahlungen	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	<b>Perspektive Gesellschaft (gesamt)</b>	<b>68,51</b>	<b>81,85</b>	<b>89,92</b>	<b>79,29</b>	<b>80,93</b>	<b>85,90</b>	<b>94,01</b>	<b>79,34</b>	<b>34,64</b>

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), ZT: Zweitlinientherapie

## 6.5 Ergebnisse der Expertenbefragungen

13 Experten erklärten sich zur Teilnahme an der Expertenbefragung bereit. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 11 %. Darunter waren 5 niedergelassene Ärzte der Allgemeinmedizin, 1 niedergelassener Facharzt und 7 Fachärzte im Krankenhaus. Auch wenn die Stichprobe keinen Anspruch auf Repräsentativität erheben kann, deckt sie sowohl den stationären als auch den ambulanten Bereich der Versorgung ab. Die fachärztliche ambulante Versorgung ist unter den befragten Experten unterrepräsentiert.

Zu den Annahmen, die im Rahmen der Modellkonzepterstellung getroffen wurden (Abschnitt 6.3.2.2), wurden Einschätzungen bzw. Neuschätzungen der Experten abgefragt (zu den Ergebnissen siehe Tabelle 68). Weitere Annahmen wurden im Rahmen der Kostenbestimmung (Abschnitt 6.4) getroffen, die ebenfalls durch Expertenbefragungen generiert bzw. abgesichert wurden (zu den Ergebnissen siehe Tabelle 69).

In einigen Fragen bestand bei den Experten keine Einigkeit. Zum Teil streuten die Ergebnisse so weit, dass eine sinnvolle Interpretation dieser Ergebnisse nicht möglich war. In diesen Fällen wurden die Annahmen noch einmal mit dem klinischen Experten im Rahmen der Modellkonzeptvalidierung diskutiert und konsentiert. Die Details dazu sind der breiten Darstellung im Anhang F zu entnehmen, wo auch der Anteil und das Ausmaß der Abweichungen zu den in der Befragung vorgelegten Angaben dargestellt werden. Die Konsentierung mit dem klinischen Experten wurde insbesondere zu 2 modellkonzeptrelevanten Fragen zum Thema „Zeit bis Rückfall“ und „Zeit bis Therapieabbruch“ notwendig. Daten zu den entsprechenden Zeiten (bis Eintritt eines Rückfalls bzw. Therapieabbruchs) wurden schließlich aus den in der Nutzenbewertung ausgewerteten Rückfallpräventionsstudien genommen (siehe hierzu Abschnitt 6.3.2.2).

Die gesamten Ergebnisse der Expertenbefragung werden detailliert mit allen abweichenden Voten in Anhang F, Tabelle 195 und Tabelle 196 dargestellt.



Tabelle 68: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung und der daraus resultierenden Konsequenzen für das Modell: Teil 1 Annahmen zum Modellkonzept

Weiterbehandlung von Patienten, die mit einem Medikament remittiert sind und dann einen Rückfall erleiden: zu 80 % mit der Erstlinientherapie (ET) (mit der die Remission erreicht wurde), zu 20 % Zweitlinientherapie (ZT)		
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>65 % ET</b>	<b>35 % ZT</b>
Weiterbehandlung von Patienten, die mit einem Medikament ein Ansprechen erzielt haben und dann einen Rückfall erleiden: zu 20 % mit der ET, mit dem das Ansprechen erreicht wurde, zu 80 % ZT		
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>25 % ET</b>	<b>75 % ZT</b>
Patienten mit Rückfall werden zu gewissem Anteil wieder mit dem Medikament therapiert, mit dem zuvor eine Remission / Ansprechen erreicht wurde. Die Wahrscheinlichkeit, unter erneuter Therapie eine Remission / Ansprechen zu erreichen, ist mit der in der Akuttherapie vergleichbar.		
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>Annahme wurde ins Modell übernommen</b>	
Ein Patient spricht unter ET in der Akutbehandlungsphase zufriedenstellend an, erzielt jedoch keine Remission. Eine Zweitlinientherapie wird wegen des zufriedenstellenden Ansprechens ausgeschlossen. Nun wird die Annahme im Modell getroffen, dass dieser Patient in der Weiterbehandlungsphase innerhalb von 8 Wochen nur remittieren oder einen Rückfall erleiden (nicht aber länger im Ansprechen verbleiben) kann. Halten Sie diese Annahme für realistisch?		
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>Annahme wurde ins Modell übernommen</b>	
ET: Erstlinientherapie, ZT: Zweitlinientherapie		

Tabelle 69: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung und der daraus resultierenden Annahmen zum Modell: Teil 2 Annahmen im Rahmen der Kostenbestimmung

Die Betreuung von Patienten mit Erstdiagnose „akute mittelschwere oder schwere Depression“ erfolgt in der Akutbehandlungsphase zu 80 % durch den Hausarzt (HA) und zu 20 % durch den Facharzt (FA)	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>75 % durch HA      25 % durch FA</b>
Betreuung der Patienten bei fehlendem Therapieansprechen bzw. sonstigen Komplikationen zu 10 % durch HA, 90 % durch FA	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>25 % durch HA      75 % durch FA</b>
Betreuung der Patienten nach Remission zu 80 % durch HA, zu 20 % durch FA	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>75 % durch HA      25 % durch FA</b>
Veränderung der Behandlung bei fehlendem Therapieansprechen – Aufteilung der Handlungsoptionen: Medikamentenwechsel (WE) 60 %, Kombination mit anderem Antidepressivum (KO) 30 %, Augmentation (AU) 10 %	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>60 % WE      30 % KO      10 % AU</b>
Veränderung der Behandlung bei Rückfall – Aufteilung der Handlungsoptionen: WE 60 %, KO 30 %, AU 10 %	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>60 % WE      30 % KO      10 % AU</b>
Ca. 10 % der Patienten erhalten in Akutbehandlungsphase gleichlaufend eine Psychotherapie	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>15 % erhalten Psychotherapie in der Akutbehandlungsphase</b>
Anteil Psychotherapie in der Weiterbehandlungsphase: gleich / höher / niedriger als in der Akutbehandlungsphase	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>35 % erhalten Psychotherapie in der Weiterbehandlungsphase</b>
Ca. 10 % der Patienten werden in der Akutbehandlungsphase hospitalisiert	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>7,5 % aller Patienten werden in der Akutbehandlungsphase hospitalisiert</b>
Ca. 5 % der Patienten werden in Weiterbehandlungsphase hospitalisiert, wenn sie auf die Therapie nur ansprechen, jedoch keine Remission erzielen	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>5 % aller Patienten werden in der Weiterbehandlungsphase hospitalisiert</b>
Ca. 10 % der Patienten werden in Weiterbehandlungsphase hospitalisiert, wenn sie auf die Therapie nicht ansprechen, die Therapie abbrechen oder einen Rückfall erleiden	
<b>ins Modell eingegangene Schätzung:</b>	<b>10 % aller Patienten werden in der Weiterbehandlungsphase hospitalisiert</b>
AU: Arbeitsunfähigkeit, FA: Facharzt, HA: Hausarzt, KO: Kombination der medikamentösen Therapie mit weiterem Antidepressivum, WE: Wechsel der Antidepressiva	

## **6.6 Zusammenfassende Übersicht über die Parameterwerte, die in das Modell und die Sensitivitätsanalysen eingehen**

### **6.6.1 Inputparameter Basisfallanalyse**

Wie in Abschnitt 6.1.7 erläutert, flossen in die Basisfallanalysen der Kosten-Nutzen-Bewertung für die Referenzgruppe der unbehandelten Patienten die aus den Placeboarmen der Nutzenbewertung ermittelten Wahrscheinlichkeiten ein, einen Endpunkt zu erreichen. Hierauf wurden die aus den konsistenten Netzwerken ermittelten Effektschätzer (oder die Effektschätzer aus den direkten Vergleichen, falls indirekte Vergleiche aufgrund der Datenlage nicht möglich waren) für die Prüfsubstanzen und Komparatoren im Vergleich zu Placebo angewendet. Die in die Basisfallanalyse eingehenden Basiswahrscheinlichkeiten und interventionsbezogenen Effektschätzer sind in Tabelle 70 zusammengefasst. Da für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ Heterogenität in den Meta-Analysen zu den SSRI vorlag, gingen diese nicht als Substanzklasse in die Bewertung ein. Stattdessen wurden die Einzelsubstanzen mit dem kleinsten (Sertralin) und dem größten (Paroxetin) Effektschätzer in der Modellberechnung verwendet (siehe Tabelle 70). Dies führte in der Modellierung dazu, dass für jeden Endpunkt durch die Einbeziehung von jeweils 2 Effektschätzern für die SSRI-Einzelsubstanzen bei den Therapieabbrüchen unterschiedliche Kosten anfallen, die dann endpunktspezifisch jeweils in 2 verschiedenen Strategien dargestellt werden müssen. Diese Kostenunterschiede entstehen, da bei jedem Therapieabbruch beim Übergang in einen Zweitlinientherapie-Zustand einmalige Kosten anfallen. Darüber hinaus sind alle weiteren Übergangswahrscheinlichkeiten zum Wechsel in Zweitlinientherapie-Zustände etc. der Expertenbefragung zu entnehmen (siehe Tabelle 68). Weiterhin wurden Werte, die nicht für die Länge des Modellzyklus von 2 Monaten angegeben waren, auf 2 Monate umgerechnet (vgl. Abschnitt 6.1.7.1).

Die auf der Kostenseite ins Modell eingehenden Daten sind in Tabellen in Abschnitt 6.4.5 zusammengefasst.

Tabelle 70: Zusammenfassung der Basiswahrscheinlichkeiten und Effektschätzer für die Basisfallanalyse

Wirkstoff	Remission	Ansprechen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)	Therapieabbruch aufgrund UE (Akutstudien)	Rückfall	Therapieabbruch aufgrund UE (Rückfallpräventionsstudien)
<b>Wahrscheinlichkeit</b>						
Placebo	0,29 <sup>b</sup>	0,37 <sup>b</sup>	-6,45 <sup>a</sup>	0,05 <sup>b</sup>	0,43 <sup>b</sup>	0,04 <sup>b</sup>
<b>Odds Ratio im Vergleich zu Placebo</b>						
<b>Bupropion</b>	1,39	1,51	k. A.	1,25	k. A.	k. A.
<b>Duloxetin</b>	1,72	1,68	-3,06 <sup>d</sup>	3,53	0,53	1,05
<b>Mirtazapin</b>	1,66	1,84	k. A.	2,18	0,33	5,08
<b>Venlafaxin</b>	1,74	2,08	-4,62 <sup>d</sup>	2,41	0,42	0,91
<b>Agomelatin</b>	1,96	2,02	k. A.	0,94	k. A.	k. A.
<b>SSRI (Maximum)<sup>c</sup></b>	1,51	1,62	-2,92 <sup>d</sup>	2,76	k. A.	k. A.
<b>SSRI (Minimum)<sup>c</sup></b>	1,51	1,62	-2,92 <sup>d</sup>	0,77	k. A.	k. A.
<b>Trazodon</b>	k. A.	1,21	k. A.	2,63	k. A.	k. A.
<b>TZA</b>	1,82	2,27	k. A.	2,35	k. A.	k. A.

a: Mit der Studiengröße gewichtetes Mittel des Unterschieds zwischen Werten vor und nach der Akuttherapie über alle Placeboarme der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für diesen Endpunkt. Für das Instrument QLDS zählen niedrigere Werte als bessere Lebensqualität.

b: Median über alle Placeboarme der in die Nutzenbewertung zum jeweiligen Endpunkt eingeschlossenen Studien

c: Aufgrund von Heterogenität für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ war keine Betrachtung der Klasse möglich, daher Betrachtung der Einzelsubstanzen in der Kosten-Nutzen-Bewertung; es erfolgt eine Betrachtung in 2 Strategien: einmal mit dem kleinsten, einmal mit dem größten Effektschätzer (Minimum = Sertalin, Maximum = Paroxetin)

d: Mittelwertdifferenz der Veränderung zu Studienanfang im Vergleich zu Placebo auf der QLDS-Skala (95 %-Credible Interval). Für das Instrument QLDS zählen niedrigere Werte als bessere Lebensqualität.

k. A.: keine Angabe, MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), UE: unerwünschte Ereignisse

Alle Odds Ratio kommen aus den MTC Meta-Analysen auf Basis des konsistenten Netzwerks (Ausnahme: Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus den Rückfallpräventionsstudien; hier handelt es sich um die Schätzer aus den direkten Vergleichen).

Die im Modell verwendeten Kosten werden gruppiert nach einzelnen Leistungsbereichen bzw. Kostenarten, Wirkstoffen und Zyklen in Abschnitt 6.4.6 und dort in Tabelle 60 bis Tabelle 67 aufgelistet.

## **6.6.2 Inputparameter für die deterministischen Sensitivitätsanalysen**

### **6.6.2.1 Inputparameter für die Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der Parameterunsicherheit der verwendeten Modellparameter auf den Net Health Benefit**

Aus der Nutzenbewertung (vgl. Abschnitt 5.3), aus den Zwischenergebnissen der Kostenbestimmung (vgl. Abschnitt 6.4) sowie aus dem Zwischenergebnis zur Modellerstellung (vgl. Abschnitt 6.3) wurden unterschiedliche Parameter verwendet sowie Ober- und Untergrenzen für diese abgeleitet, die als Inputparameter in die unterschiedlichen deterministischen Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 6.1.7.3.2) eingingen. In Tabelle 71 sind die Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) dargestellt.

Als Unter- bzw. Obergrenze wurden für die Basiswahrscheinlichkeiten Ansprechen und Remission die 25 %- und 75 %-Quantile verwendet. Analog wurden für die Odds Ratios für Ansprechen und Remission deren 95 %-Credible Intervals der Schätzer aus der MTC Meta-Analyse verwendet. Für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLDS) unter Placebo wurden die 95 %-Konfidenzintervalle verwendet. Analog wurden für die Mittelwertdifferenz der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLDS) deren 95 %-Credible Intervals der Schätzer aus der MTC Meta-Analyse verwendet. Ober- und Untergrenzen für ambulante und stationäre Kosten sowie Psychotherapiekosten ergaben sich aus der Kostenverteilung für den entsprechenden Leistungsbereich in den Routinedaten der BARMER GEK für die Zielpopulation „Kohorte Erstlinie“ (vgl. Abbildung 10) im Anhang F, Tabelle 194. Verwendet wurde das auf 1 normierte 95 %-Konfidenzintervall der jeweiligen Kostenverteilung. Die Kosten der Arzneimittel wurden nicht verändert.

Tabelle 71: Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme)

Prüfsubstanz		Basisfall	Min	Max
<b>Venlafaxin</b>	<b>Ansprechen</b>			
	Rate unter Placebo (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Venlafaxin	2,08	1,88	2,30
	OR TZA	2,27	1,76	2,88
	OR Agomelatin	2,02	1,63	2,48
	OR SSRI	1,62	1,46	1,79
	OR Trazodon	1,21	0,78	1,70
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Remission</b>			
	Rate unter Placebo für Ansprechen <sup>b</sup> (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Venlafaxin	1,74	1,53	2,00
	OR TZA	1,82	1,17	2,68
	OR Agomelatin	1,96	1,31	2,78
	OR SSRI	1,51	1,32	1,71
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)</b>			
	Differenz Placebo <sup>c</sup>	-6,45	-7,38	-5,53
	Differenz Venlafaxin <sup>d</sup>	-4,62	-7,47	-1,75
	Differenz SSRI <sup>d</sup>	-2,92	-5,42	-0,41
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) (Fortsetzung)

Prüfsubstanz		Basisfall	Min	Max
<b>Mirtazapin</b>	<b>Ansprechen</b>			
	Rate unter Placebo (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Mirtazapin	1,84	1,58	2,18
	OR TZA	2,27	1,76	2,88
	OR Agomelatin	2,02	1,63	2,48
	OR SSRI	1,62	1,46	1,79
	OR Trazodon	1,21	0,78	1,70
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Remission</b>			
	Rate unter Placebo für Ansprechen <sup>b</sup> (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Mirtazapin	1,66	1,32	2,04
	OR TZA	1,82	1,17	2,68
	OR Agomelatin	1,96	1,31	2,78
	OR SSRI	1,51	1,32	1,71
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)</b>	----	----	----

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) (Fortsetzung)

Prüfsubstanz		Basisfall	Min	Max
<b>Bupropion</b>	<b>Ansprechen</b>			
	Rate unter Placebo (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Bupropion	1,51	1,22	1,82
	OR TZA	2,27	1,76	2,88
	OR Agomelatin	2,02	1,63	2,48
	OR SSRI	1,62	1,46	1,79
	OR Trazodon	1,21	0,78	1,70
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Remission</b>			
	Rate unter Placebo für Ansprechen <sup>b</sup> (%)	32,73	30,43	44,93
	OR Bupropion	1,39	1,10	1,76
	OR TZA	1,82	1,17	2,68
	OR Agomelatin	1,96	1,31	2,78
	OR SSRI	1,51	1,32	1,71
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)</b>	----	----	----

(Fortsetzung)



Tabelle 71: Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) (Fortsetzung)

Prüfsubstanz		Basisfall	Min	Max
<b>Duloxetin</b>	<b>Ansprechen</b>			
	Rate unter Placebo (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Duloxetin	1,68	1,43	1,93
	OR TZA	2,27	1,76	2,88
	OR Agomelatin	2,02	1,63	2,48
	OR SSRI	1,62	1,46	1,79
	OR Trazodon	1,21	0,78	1,70
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Remission</b>			
	Rate unter Placebo für Ansprechen <sup>b</sup> (%)	37,23	30,43	44,93
	OR Duloxetin	1,72	1,48	2,01
	OR TZA	1,82	1,17	2,68
	OR Agomelatin	1,96	1,31	2,78
	OR SSRI	1,51	1,32	1,71
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04
	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)</b>			
	Differenz Placebo <sup>c</sup>	-6,45	-7,38	-5,53
	Differenz Duloxetin <sup>d</sup>	-3,06	-4,90	-1,22
	Differenz SSRI <sup>d</sup>	-2,92	-5,42	-0,41
	Faktor ambulante Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,97	1,03
	Faktor stationäre Kosten <sup>a</sup>	1,00	0,92	1,08
	Faktor Psychotherapiekosten <sup>a</sup>	1,00	0,96	1,04

a: 95 %-Konfidenzintervall der Kostenverteilung Routinedaten (siehe Anhang F, Tabelle 194) für die Population „Kohorte Erstlinie“ (vgl. Abbildung 10)

b: Remission wurde modelliert als bedingte Wahrscheinlichkeit bei vorherigem Ansprechen.

c: Mit der Studiengröße gewichtetes Mittel des Unterschieds zwischen Werten vor und nach der Akuttherapie über alle Placeboarme der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für diesen Endpunkt. Für das Instrument QLDS zählen niedrigere Werte als bessere Lebensqualität.

d: Mittelwertdifferenz der Veränderung zu Studienanfang im Vergleich zu Placebo auf der QLDS-Skala (95 %-Credible Interval). Für das Instrument QLDS zählen niedrigere Werte als bessere Lebensqualität.

OR: Odds Ratio, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### 6.6.2.2 Inputparameter für Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit unter Placebo auf den Net Health Benefit

In Tabelle 72 sind die Parameterwerte für die deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Bestimmung des Einflusses der Basiswahrscheinlichkeiten dargestellt, unter Placebo den jeweiligen Endpunkt zu erreichen.

Als Unter- bzw. Obergrenze für die Variation der Basiswahrscheinlichkeit für QLDS wurde der Effekt plus / minus der Standardabweichung von 9,06 genommen. Für ein Ansprechen unter Placebo wurde die Spannweite (minimaler und maximaler Wert) verwendet. Die bedingte Wahrscheinlichkeit für Remission unter Placebo bei vorherigem Ansprechen wurde beibehalten wie in der Basisfallanalyse. Für Remission unter Placebo ergaben sich somit durch die Variation der Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen bei Placebo die in der Tabelle 72 angegebenen Parameterwerte aus der folgenden Funktion:  $P(\text{Remission}) = P(\text{Ansprechen}) * P(\text{Remission}|\text{Ansprechen})$ .

Tabelle 72: Einweg-Sensitivitätsanalyse: Inputparameter für die Variation der Basiswahrscheinlichkeit von Ansprechen, Remission, gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)

	<b>Basisfall</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>QLDS</b> (Placebo)	-6,45	-15,51 <sup>a</sup>	-2,62 <sup>a</sup>
<b>Ansprechen</b> (Placebo)	0,37	0,13	0,63
<b>Remission</b> (Placebo)	0,29	0,10 <sup>b</sup>	0,49 <sup>b</sup>

a: Effekt plus / minus Standardabweichung 9,06  
b: Minimum und Maximum berechnet nach folgender Formel:  
 $P(\text{Remission}) = P(\text{Ansprechen}) * P(\text{Remission}|\text{Ansprechen})$   
QLDS: Quality of Life in Depression Scale, Skala zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

### 6.6.3 Szenarioanalysen

In diesen auch als deterministische Sensitivitätsanalysen durchgeführten Szenarioanalysen wurden simultan mehrere Modellparameter (Set) abgeändert und die Analysen durchgeführt. Alle Szenarioanalysen wurden nur mit den Effektschätzern durchgeführt. Daher wurde auf die Darstellung der Credible Intervals bzw. Konfidenzintervalle verzichtet, die in den entsprechenden Tabellen im Kapitel 5 zu finden sind.

Es wurden 3 unterschiedliche Szenarioanalysen durchgeführt, jeweils mit einem Set von Effektschätzern aus:

- 1) den MTC Meta-Analysen der konsistenten Netzwerke basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen,
- 2) den MTC Meta-Analysen mit einem alle Studien umfassenden Studienpool,
- 3) direkt vergleichenden Studien.

In den folgenden Tabellen werden die Parameter, die jeweils in das Modell für die jeweilige Szenarioanalyse eingingen, angegeben und zusätzlich zum Vergleich die Effektschätzer der Basisfallanalyse (MTC konsistent).

### **Inputparameter für Szenarioanalyse 1: MTC-Effektschätzer des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen**

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Grundlage von alternativen A-priori-Verteilungsannahmen werden in den nachfolgenden Tabellen als MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 (Tabelle 73 bis Tabelle 75) angeführt.

Tabelle 73: Inputparameterwerte Szenarioanalysen MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme: Remission (Odds Ratio im Vergleich zu Placebo)

<b>Wirkstoffvergleiche<sup>a</sup></b>	<b>MTC konsistent (Hauptergebnis)</b>	<b>MTC a priori Set 1</b>	<b>MTC a priori Set 2</b>
Bupropion	1,39	1,40	1,39
Duloxetin	1,72	1,71	1,73
Mirtazapin	1,66	1,66	1,64
Venlafaxin	1,74	1,75	1,74
Agomelatin	1,96	2,03	2,00
SSRI	1,51	1,50	1,50
TZA	1,82	1,78	1,81

a: Effekt Intervention vs. Placebo  
MTC: Mixed Treatment Comparison, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 74: Inputparameterwerte Szenarioanalysen MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme: Ansprechen (Odds Ratio im Vergleich zu Placebo)

<b>Wirkstoffvergleiche<sup>a</sup></b>	<b>MTC konsistent (Hauptergebnis)</b>	<b>MTC a priori Set 1</b>	<b>MTC a priori Set 2</b>
Bupropion	1,51	1,50	1,49
Duloxetin	1,68	1,65	1,64
Mirtazapin	1,84	1,85	1,80
Venlafaxin	2,08	2,07	2,06
Agomelatin	2,02	2,04	2,00
SSRI	1,62	1,62	1,60
Trazodon	1,21	1,21	1,20
TZA	2,27	2,27	2,29

a: Effekt Intervention vs. Placebo  
MTC: Mixed Treatment Comparison, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 75: Inputparameterwerte Szenarioanalysen MTC a priori Set 1 und MTC a priori Set 2 mit veränderter A-priori-Verteilungsannahme: gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) (Mittelwertdifferenz)

Wirkstoffvergleiche <sup>a</sup>	MTC konsistent (Hauptergebnis)	MTC a priori Set 1	MTC a priori Set 2
Duloxetin	-3,06	-3,05	-3,02
Venlafaxin	-4,62	-4,58	-4,70
Paroxetin (SSRI Maximum)	-2,92	-2,92	-2,83

a: Effekt Intervention vs. Placebo. Für das Instrument QLDS zählen niedrigere Werte als bessere Lebensqualität.  
MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Die Effekte sind in endpunktspezifischen Tabellen in Abschnitt 5.3 abgebildet, siehe zum Beispiel Tabelle 15 zur Remission (Spalten „Sensitivitätsanalyse a priori Set 1“ und „Sensitivitätsanalyse a priori Set 2“); die gewählten A-priori-Verteilungen befinden sich in Anhang H für binäre Endpunkte und Anhang I für stetige Endpunkte.

### Inputparameter für Szenarioanalyse 2: MTC-Effektschätzer basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool

Tabelle 76 zeigt die Punktschätzer für den Endpunkt Remission der MTC Meta-Analyse aller relevanten Wirkstoffe im Vergleich zu Placebo für das Netzwerk, das alle Studien einschließlich derer, die wegen Inkonsistenz ausgeschlossen wurden, enthält. Für eine komplette Darstellung der Effekte aller Wirkstoffvergleiche siehe Tabelle 14.

Tabelle 76: Übersicht der Effektschätzer im Vergleich zu Placebo für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“, Schätzer aus Netzwerk mit allen Studien vs. Schätzer aus konsistentem Netzwerk

Endpunkt Remission	Alle Studien	MTC konsistent (Hauptergebnis)
<b>Wirkstoffvergleiche<sup>a</sup></b>		
Bupropion	1,38	1,39
Duloxetin	1,85	1,72
Mirtazapin	1,72	1,66
Venlafaxin	1,79	1,74
Agomelatin	2,02	1,96
SSRI	1,60	1,51
TZA	1,88	1,82

a: Effekt Intervention vs. Placebo  
MTC: Mixed Treatment Comparison, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Tabelle 77 zeigt die Punktschätzer für den Endpunkt Ansprechen der MTC Meta-Analyse aller relevanten Wirkstoffe im Vergleich zu Placebo für das Netzwerk, das alle Studien enthält. Für eine komplette Darstellung der Effekte aller Wirkstoffvergleiche siehe Tabelle 17.

Tabelle 77: Übersicht der Effektschätzer im Vergleich zu Placebo für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“, Schätzer aus Netzwerk mit allen Studien vs. Schätzer aus konsistentem Netzwerk

Endpunkt Ansprechen	Alle Studien	MTC konsistent (Hauptergebnis)
<b>Wirkstoffvergleiche<sup>a</sup></b>		
Bupropion	1,48	1,51
Duloxetin	1,81	1,68
Mirtazapin	1,94	1,84
Venlafaxin	2,06	2,08
Agomelatin	2,06	2,02
SSRI	1,71	1,62
Trazodon	1,17	1,21
TZA	2,06	2,27

a: Effekt Intervention vs. Placebo  
MTC: Mixed Treatment Comparison, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### Inputparameter für Szenarioanalyse 3: Effektschätzer basierend auf direkten Vergleichen

Tabelle 78 bis Tabelle 80 zeigen die Effektschätzer für die Endpunkte Remission, Ansprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) zu den Wirkstoffen, zu denen Daten im Vergleich zu Placebo aus den direkten Vergleichen vorlagen. In das Modell mussten auch für den „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ Schätzer eingehen. Auf Basis der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien bildeten andere SSRI-Substanzen die oberen und unteren Werte für die SSRI-Effektschätzer ab. In der Basisfallanalyse im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (siehe Abschnitt 6.6.1) ergaben sich die Effektschätzer für Sertralin als SSRI (Minimum) und Paroxetin als SSRI (Maximum). Aus den direkten Vergleichen wurden die Effektschätzer für Fluoxetin als SSRI (Minimum) und Sertralin als SSRI (Maximum) eingesetzt.

Tabelle 78: Übersicht der Effektschätzer der direkten Vergleiche zu Placebo für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

<b>Endpunkt Remission</b>	<b>Direkter Vergleich</b>	<b>MTC konsistent (Hauptergebnis)</b>
<b>Wirkstoffvergleiche<sup>a</sup></b>		
Bupropion	1,46	1,39
Duloxetin	1,91	1,72
Mirtazapin	1,32	1,66
Venlafaxin	1,97	1,74
Agomelatin	1,63	1,96
SSRI	1,43	1,51
TZA	1,81	1,82
a: Effekt Intervention vs. Placebo MTC: Mixed Treatment Comparison, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)		

Tabelle 79: Übersicht der Effektschätzer der direkten Vergleiche zu Placebo für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

<b>Endpunkt Ansprechen</b>	<b>Direkter Vergleich</b>	<b>MTC konsistent (Hauptergebnis)</b>
<b>Wirkstoffvergleiche<sup>a</sup></b>		
Bupropion	1,48	1,51
Duloxetin	1,99	1,68
Mirtazapin	1,87	1,84
Venlafaxin	2,15	2,08
Agomelatin	1,72	2,02
SSRI	1,56	1,62
Trazodon	1,22	1,21
TZA	1,36	2,27
a: Effekt Intervention vs. Placebo MTC: Mixed Treatment Comparison, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)		

Tabelle 80: Übersicht der Effektschätzer der direkten Vergleiche zu Placebo für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“

<b>Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS)<sup>a</sup></b>	<b>Direkter Vergleich</b>	<b>MTC konsistent (Hauptergebnis)</b>
<b>Wirkstoffvergleiche<sup>b</sup></b>		
Duloxetin	-3,08	-3,06
Paroxetin (SSRI Maximum)	-2,65	-2,92
a: Mittelwertdifferenz vor und nach Intervention		
b: Effekt Intervention vs. Placebo		
MTC: Mixed Treatment Comparison, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)		

#### 6.6.4 Inputparameter der probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Modellparameter, die in der deterministischen Sensitivitätsanalyse zur Einschätzung der Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) eine Abweichung des NHB um mehr als 10 % nach oben oder unten verursachten, gingen in die probabilistischen Sensitivitätsanalysen ein. Im jeweiligen Endpunkt wurden dann die Schätzer aller Prüfsubstanzen und Komparatoren variiert. Weiterhin wurden auch Veränderungen der Kosten in die probabilistische Sensitivitätsanalyse aufgenommen, um einen Eindruck vom gesamten Umfang der Unsicherheit zu gewinnen.

Im Detail wird das methodische Vorgehen zur Auswahl der Parameter und Verteilungsannahmen im Abschnitt 6.1.7.3.4 erläutert. Als Hinweis zur Interpretation der folgenden Tabelle 81 sei nochmals darauf verwiesen, dass nur die Parameter für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens jeweils als Verteilung in die probabilistische Sensitivitätsanalyse eingingen und die bedingte Wahrscheinlichkeit für Remission deterministisch mit demselben Wert wie in der Basisfallanalyse einging, da der Parameter Remission mit dem Parameter Ansprechen korreliert.

Tabelle 81: Parameter und Verteilungsannahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

<b>Modellparameter</b>	<b>Verteilung</b>	<b>Verteilungsparameter</b>
Basiswahrscheinlichkeit Ansprechen Placebo	Beta	alpha: 438,44 beta: 715,65
In OR Ansprechen Venlafaxin	Normal	Mittelwert: 0,73 Standardabweichung: 0,05
In OR Ansprechen Duloxetin	Normal	Mittelwert: 0,52 Standardabweichung: 0,08
In OR Ansprechen Mirtazapin	Normal	Mittelwert: 0,61 Standardabweichung: 0,08
In OR Ansprechen Bupropion	Normal	Mittelwert: 0,41 Standardabweichung: 0,10
In OR Ansprechen TZA	Normal	Mittelwert: 0,82 Standardabweichung: 0,13
In OR Ansprechen SSRI	Normal	Mittelwert: 0,48 Standardabweichung: 0,05
In OR Ansprechen Agomelatin	Normal	Mittelwert: 0,70 Standardabweichung: 0,11
In OR Ansprechen Trazodon	Normal	Mittelwert: 0,19 Standardabweichung: 0,20
Mittelwertdifferenz QLDS Duloxetin	Normal	Mittelwert: 3,06 Standardabweichung: 0,94
Mittelwertdifferenz QLDS Venlafaxin	Normal	Mittelwert: 4,62 Standardabweichung: 1,46
Mittelwertdifferenz QLDS SSRI	Normal	Mittelwert: 2,92 Standardabweichung: 1,28
Faktor ambulante Kosten	Normal	Mittelwert: 1 Standardabweichung: 0,01
Faktor Psychotherapiekosten	Normal	Mittelwert: 1 Standardabweichung: 0,02
Faktor stationäre Kosten	Normal	Mittelwert: 1 Standardabweichung: 0,04

Ln OR: Logarithmus naturalis des Odds Ratios, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Für das Instrument QLDS zählen niedrigere Werte als bessere Lebensqualität. Da die Effizienzgrenze die Differenz des Nutzens, also die höhere gemessene Differenz der QLDS-Scores, positiv darstellt, wurde die QLDS Mittelwertdifferenz für die Darstellung der Effizienzgrenze mit -1 multipliziert.



## 6.7 Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung

### 6.7.1 Basisfallanalysen: Darstellung der Effizienzgrenzen

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Basisfallanalysen für die Nutzen- und die Kostenseite zu den einzelnen Endpunkten tabellarisch dargestellt. Die Darstellung erfolgt getrennt nach den folgenden Szenarien:

- für den studienbelegten Zeithorizont (2 Monate) aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft (Szenario 1, siehe Abschnitt 6.7.2)
- für den über die Studiendauer hinausgehenden 12-Monats-Zeitraum aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft (Szenario 2, siehe Abschnitt 6.7.3)
- für den über die Studiendauer hinausgehenden 12-Monats-Zeitraum aus gesellschaftlicher Perspektive (Szenario 3, siehe Abschnitt 6.7.4)

Für jeden Endpunkt folgen nach dieser tabellarischen Darstellung der Ergebnisse, die sich durch Einspeisung der Kostenparameter (Tabelle 60 bis Tabelle 67), der Basiswahrscheinlichkeiten und Effektschätzer für die Basisfallanalyse (siehe Tabelle 70) in das Markov-Modell und nachfolgende Berechnung ergeben, die daraus resultierenden Abbildungen mit möglichen Effizienzgrenzen sowie die Berechnung endpunktspezifischer NHB-Werte und hieraus resultierender um die Nutzendifferenz zur Effizienzgrenze preisbereinigter Beträge / um den Zusatznutzen bereinigter Erstattungspreise. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass für die Erstellung einer Effizienzgrenze in jedem Endpunkt nicht grundsätzlich Daten zu allen Komparatoren notwendig sind. Jede Effizienzgrenze für einen Endpunkt muss aber zunächst auf Basis der Komparatoren gebildet werden und nicht durch die Prüfsubstanzen selbst. Nur auf dieser Basis kann der jeweilige NHB für die Prüfsubstanzen berechnet und eine Aussage zu einem Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aller Prüfsubstanzen gemacht werden. Allerdings kann eine Effizienzgrenze, die sich auf Basis von Prüfsubstanzen ergibt, im Sinne einer qualitativen Einschätzung berücksichtigt werden, um zu prüfen, ob die Relation der Prüfsubstanzen zueinander in verschiedenen Endpunkten konsistent bleibt. Auch wenn damit für einzelne Endpunkte keine genaue Bestimmung eines endpunktspezifischen Erstattungspreises möglich ist, kann die entsprechende Abbildung als weitere Information für Erstattungsentscheidungen dienen. Eine Erläuterung des NHB findet sich in Abschnitt 6.1.7.2.

Die Darstellung und Untersuchung der Unsicherheit der Ergebnisse wird nicht ausgeblendet, wenn in diesem Abschnitt zunächst Ergebnisse ohne entsprechende Darstellung der Unsicherheit vorgestellt werden. Die Darstellung der Sensitivitätsanalysen, in denen die Unsicherheit der Ergebnisse untersucht wurden, folgt den internationalen Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation entsprechend gesondert im Abschnitt 6.8. Die Bewertung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung, die in diesem Abschnitt vorgetragen werden, werden im Licht der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen abschließend in den Abschnitten 6.8.5 und 6.9 bewertet.

In Tabelle 82 und Tabelle 83 wird eine endpunktspezifische Übersicht über die Prüfsubstanzen und Komparatoren gegeben, die auf Basis der verfügbaren Daten aus den in der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3) berücksichtigten Studien für die jeweiligen Szenarien in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden konnten.

Tabelle 82: Endpunkte und Komparatoren im studienbelegten Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive (Szenario 1)

<b>Endpunkt</b>	<b>Prüfsubstanzen bzw. Komparatoren</b>
Remission	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion, SSRI (Minimum), SSRI (Maximum), TZA, Agomelatin, Placebo
Ansprechen	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion, SSRI (Minimum), SSRI (Maximum), TZA, Agomelatin, Trazodon, Placebo
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Duloxetin, Venlafaxin, SSRI (in diesem Endpunkt nur vertreten durch Paroxetin), Placebo
Therapieabbruch aufgrund UE	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Bupropion, TZA, Agomelatin, Trazodon, SSRI (Minimum), SSRI (Maximum), Placebo
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin), UE: unerwünschte Ereignisse	

Aufgrund von Heterogenität im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurden die SSRI in der Nutzenbewertung als Wirkstoffklasse aufgetrennt (siehe Abschnitt 6.1.1.3). Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ gingen dann der kleinste und der größte Effektschätzer als SSRI (Minimum) und SSRI (Maximum) ein. Diese werden in der Basisfallanalyse repräsentiert durch Paroxetin für SSRI (Maximum) und durch Sertralin für SSRI (Minimum) (siehe Tabelle 177). Dies hat auch Folgen für die Kostenseite bei den anderen Endpunkten, führt dort aber nicht zu einer Auftrennung der SSRI auf der Nutzenseite (siehe Abschnitt D.4.3.2), sondern für die anderen Endpunkte wurde ein gemeinsamer Effektschätzer für alle SSRI angenommen.

Die folgende Tabelle ist eine Übersicht über Endpunkte und Komparatoren, die im Szenario über 12 Monate aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft und aus gesellschaftlicher Perspektive berücksichtigt wurden.

Tabelle 83: Endpunkte und Komparatoren im über die Studiendauer hinausgehenden 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive und gesellschaftliche Perspektive (Szenarien 2 und 3)

Endpunkt	Prüfsubstanzen bzw. Komparatoren
Remission	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Placebo
Therapieabbruch aufgrund UE	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Placebo
Rückfall	Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Placebo

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, UE: unerwünschte Ereignisse

### 6.7.2 Szenario 1, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertengemeinschaft

Folgende Kosten wurden im Modell für den 2-Monats-Zeitraum berechnet:

Tabelle 84: Kosten nach Kostenbereichen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung für die GKV-Versichertenperspektive, 2-Monats-Zeitraum

Kostenbereich <sup>a</sup>	Placebo	SSRI (Minimum)	TZA	SSRI (Maximum)	Mirtazapin	Venlafaxin	Trazodon	Bupropion	Duloxetin	Agomelatin
ambulant	84	104	104	101	100	98	105	104	99	101
Arzneimittel	0	20	24	22	26	48	66	93	132	150
Psychotherapie	56	54	54	56	55	54	57	55	56	53
stationär	100	99	103	104	102	103	103	100	105	100
Zuzahlung	9	12	10	12	12	15	10	19	15	18
indirekt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rehabilitation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>249</b>	<b>290</b>	<b>294</b>	<b>294</b>	<b>295</b>	<b>319</b>	<b>341</b>	<b>372</b>	<b>408</b>	<b>422</b>

a: alle Werte in €  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### Endpunkt „Remission“

Bis auf Trazodon konnten alle Prüfsubstanzen und Komparatoren für den Endpunkt Remission im Szenario über den studienbelegten Zeithorizont berücksichtigt werden.

Tabelle 85: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 2 Monate (€)</b>	<b>Anteil Remission unter allen Patienten (%)</b>
<b>Placebo</b>	249	28,8
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	37,9
<b>TZA</b>	294	42,4
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	37,9
<b>Mirtazapin</b>	295	40,2
<b>Venlafaxin</b>	319	41,3
<b>Bupropion</b>	372	36,0
<b>Duloxetin</b>	408	41,0
<b>Agomelatin</b>	422	44,2

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Die Nettokosten umfassen alle durchschnittlichen Kosten pro Patient über den Zeithorizont (2 Monate) für ambulante Leistungen, Arzneimittel, stationäre Aufenthalte und Psychotherapie.

Die höchsten Kosten ergeben sich für Agomelatin gefolgt von Duloxetin und Bupropion (siehe Tabelle 85). Die höchste Remissionsrate hat Agomelatin vor den TZA gefolgt von Venlafaxin und Duloxetin. Aufgrund des Kosten-Nutzen-Verhältnisses werden alle Prüfsubstanzen von TZA dominiert.

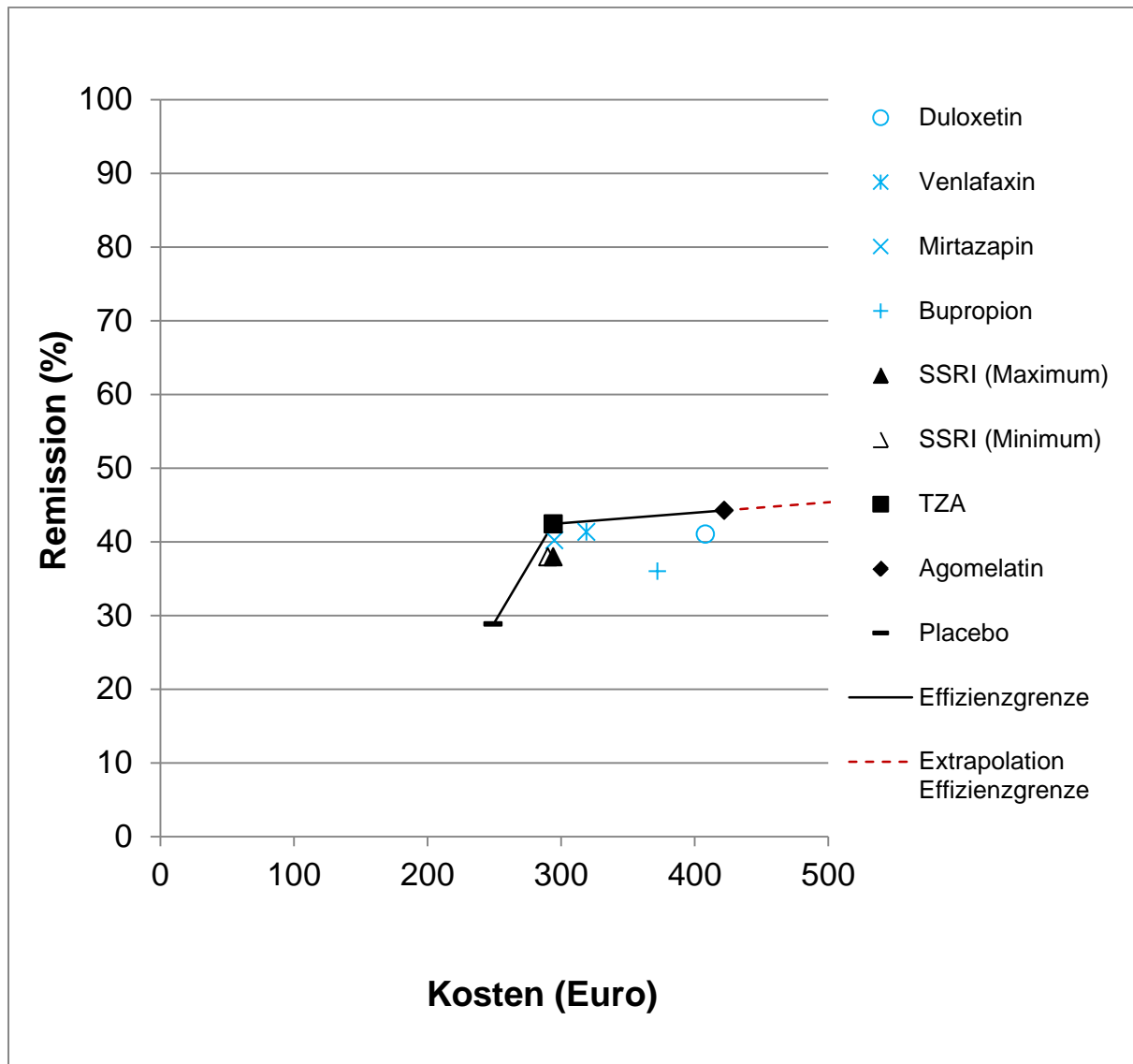


Abbildung 16: Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Placebo wird mit einer Remissionsrate von 28,8 % und durchschnittlichen Kosten von 249 € als Ursprung der Effizienzgrenze angesetzt (siehe Abbildung 16). TZA und Agomelatin bilden den ersten und zweiten Punkt der Effizienzgrenze. Alle Prüfsubstanzen liegen unterhalb bzw. rechts von der Effizienzgrenze. Die Prüfsubstanzen Duloxetin und Bupropion liegen gemessen an den Kosten am weitesten entfernt von der Effizienzgrenze.

Auf Basis des Net Health Benefit (NHB) Ansatzes (siehe Abschnitt 6.1.7.2) wird der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis errechnet. Der kostenbereinigte Zusatznutzen (NHB) wird mit 0 gleichgesetzt und so kann ein Faktor errechnet werden, mit dem der aktuelle Preis (Basispreis) multipliziert werden muss, damit die Prüfsubstanzen im gegebenen Modell unter dem hier berechneten Kostengeschehen auf der Effizienzgrenze zu liegen kämen (siehe Tabelle 86) und damit als kosteneffektiv eingestuft werden könnten.

Tabelle 86: Net Health Benefit für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

<b>Prüfsubstanz</b>	<b>Net Health Benefit (% Remission)</b>
<b>Bupropion</b>	-7,52
<b>Duloxetin</b>	-3,00
<b>Mirtazapin</b>	-2,25
<b>Venlafaxin</b>	-1,44
GKV: gesetzliche Krankenversicherung	

**Endpunkt „Ansprechen“**

Alle Prüfsubstanzen und Komparatoren konnten für den Endpunkt Ansprechen im Szenario studienbelegter Zeithorizont berücksichtigt werden.

Tabelle 87: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 2 Monate (€)</b>	<b>Anteil Ansprechen unter allen Patienten (%)</b>
<b>Placebo</b>	249	37,2
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	49,0
<b>TZA</b>	294	57,4
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	49,0
<b>Mirtazapin</b>	295	52,2
<b>Venlafaxin</b>	319	55,2
<b>Trazodon</b>	341	41,8
<b>Bupropion</b>	372	47,3
<b>Duloxetin</b>	408	49,9
<b>Agomelatin</b>	422	54,5
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)		

Die höchsten Kosten ergeben sich für Agomelatin (siehe Tabelle 87). Auf der Nutzenseite erzielen die TZA den höchsten Anteil an Ansprechen, gefolgt von Venlafaxin und Agomelatin. Aufgrund des Kosten-Nutzen-Verhältnisses werden alle Prüfsubstanzen von den TZA dominiert.

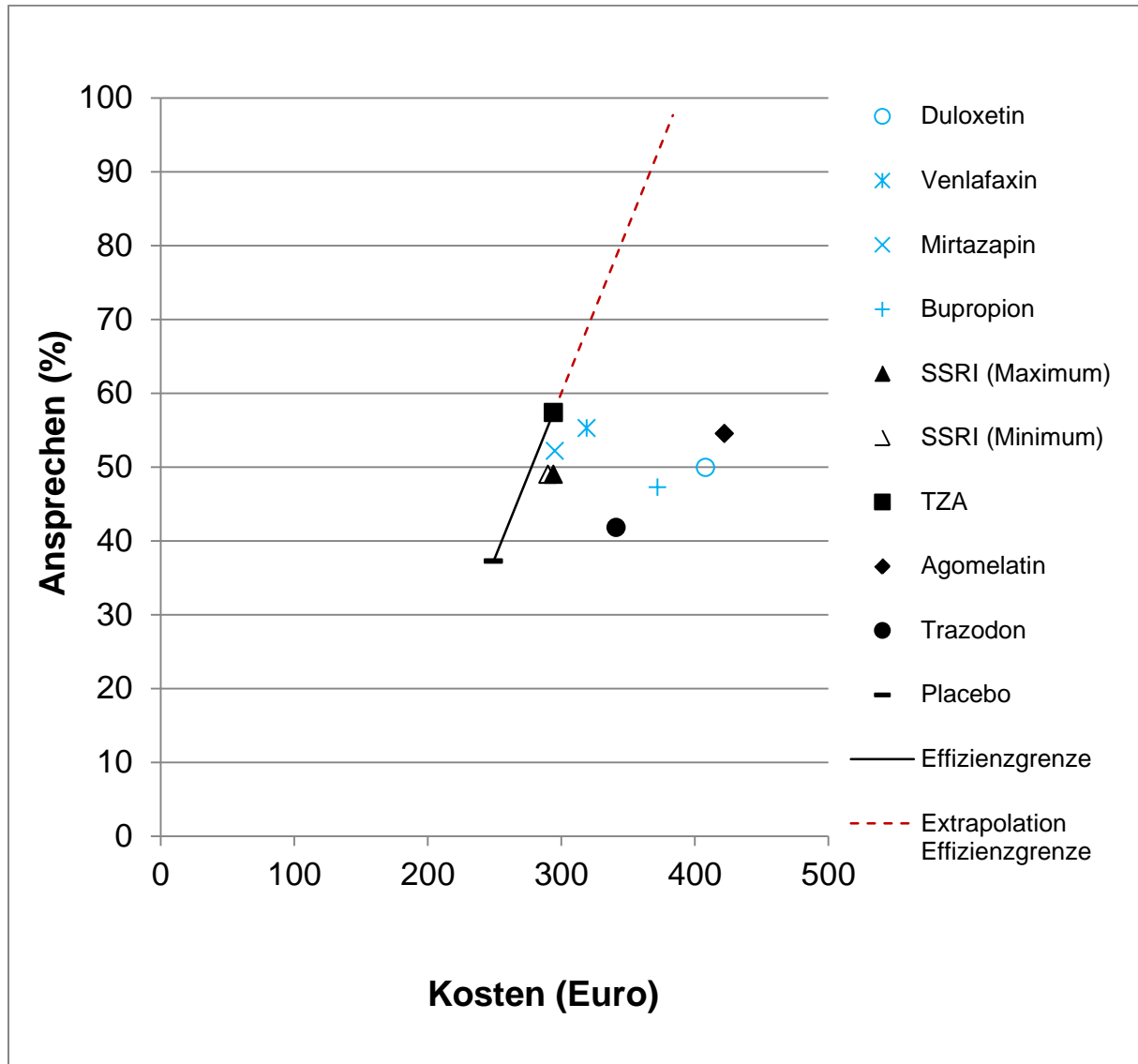


Abbildung 17: Effizienzgrenze für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Placebo kann mit einer Rate des Ansprechens von 37,2 % und durchschnittlichen Kosten von 249 € über einen Zyklus als Ursprung der Effizienzgrenze angesetzt werden (siehe Abbildung 17). TZA bildet mit einem Ansprechen von 57,4 % und Kosten von 294 € den nächsten Punkt auf der Effizienzgrenze. Alle Zielsubstanzen liegen unterhalb bzw. rechts von der Effizienzgrenze. Die Prüfsubstanzen Duloxetin und Bupropion liegen gemessen an den Kosten am weitesten entfernt von der Effizienzgrenze.

Mithilfe des Net Health Benefit (NHB) Ansatzes (siehe Abschnitt 6.1.7.2) kann auch für den Endpunkt Ansprechen ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis unter den Bedingungen des hier vorliegenden Kostengeschehens berechnet werden (vgl. Tabelle 88).

Tabelle 88: Net Health Benefit für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Prüfsubstanz	Net Health Benefit (% Ansprechen)
<b>Bupropion</b>	-45,25
<b>Duloxetin</b>	-59,01
<b>Mirtazapin</b>	-5,70
<b>Venlafaxin</b>	-13,20

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

### Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Neben den Prüfsubstanzen Venlafaxin und Duloxetin konnten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) im Szenario über den studienbelegten Zeithorizont als Komparatoren SSRI vertreten durch Paroxetin (siehe Abschnitt D.4.6.1; repräsentiert SSRI [Maximum]), und Placebo berücksichtigt werden. Die Effizienzgrenze stellt die Differenz des Nutzens, also die höhere gemessene Differenz der QLDS-Scores, positiv dar. Da beim Instrument QLDS niedrige Werte als bessere Lebensqualität zählen, wurde die QLDS Differenz für die Darstellung der Effizienzgrenze mit -1 multipliziert.

Tabelle 89: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Wirkstoff(gruppe)	Nettokosten pro Patient über 2 Monate (€)	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLDS) <sup>a</sup>
<b>Placebo</b>	249	-6,5
<b>SSRI (Maximum)<sup>b</sup></b>	294	-9,4
<b>Venlafaxin</b>	319	-11,1
<b>Duloxetin</b>	408	-9,5

a: gewichtetes Mittel des Unterschieds zwischen Werten vor und nach der Akuttherapie  
b: Nutzen repräsentiert durch Paroxetin, da nur für diesen Vertreter aus der Klasse der SSRI Daten vorlagen.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Die mit Abstand höchsten Kosten ergeben sich für Duloxetin (siehe Tabelle 89). Auf der Nutzenseite liegt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Venlafaxin mit der höheren gemessenen Differenz vor Duloxetin und den SSRI.



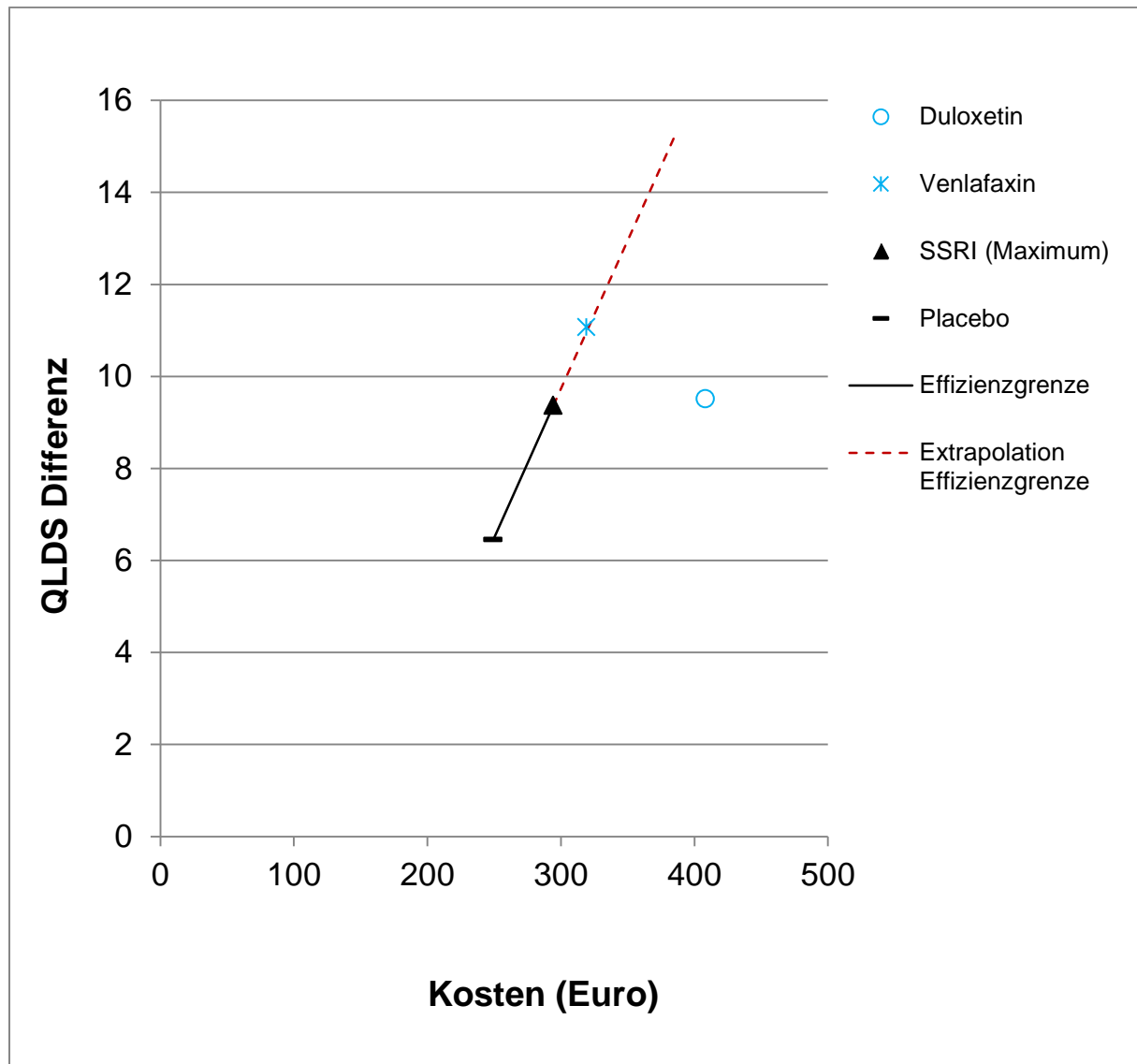


Abbildung 18: Effizienzgrenze für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Placebo kann mit einem mittleren Unterschied von 6,5 Punkten auf dem QLDS-Fragebogen vor und nach der Akuttherapie und durchschnittlichen Kosten von 249 € als Ursprung der Effizienzgrenze angesetzt werden (siehe Abbildung 18). SSRI bilden den ersten Punkt der Effizienzgrenze. Die Prüfsubstanz Duloxetin liegt unterhalb bzw. rechts von der Effizienzgrenze. Venlafaxin liegt links bzw. oberhalb von der Effizienzgrenze.

Tabelle 90: Net Health Benefit für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Prüfsubstanz	Net Health Benefit
Duloxetin	-7,21
Venlafaxin	0,15

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale

### Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Alle Zielsubstanzen und Komparatoren konnten für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ im Szenario über den studienbelegten Zeithorizont berücksichtigt werden. Für die Darstellung als Effizienzgrenze, die auf der Grundlage basiert, die Differenz an Nutzen, also die geringere Zahl an Abbrüchen und damit den geringeren Schaden, positiv darzustellen, macht es Sinn, das Komplementäreignis 1- Abbrüche (%) zu verwenden.

Tabelle 91: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Wirkstoff(gruppe)	Nettokosten pro Patient über 2 Monate (€)	Anteil Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten <sup>a</sup> (%)
Placebo	249	94,9
SSRI (Minimum)	290	96,0
TZA	294	88,7
SSRI (Maximum)	294	87,0
Mirtazapin	295	89,5
Venlafaxin	319	88,5
Trazodon	341	87,6
Bupropion	372	93,7
Duloxetin	408	84,0
Agomelatin	422	95,2

a: kein Abbruch = 100 % minus Anteil Abbruch  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Die höchsten Kosten ergeben sich für Agomelatin (siehe Tabelle 91) gefolgt von Duloxetin und Bupropion. Auf der Nutzenseite liegen SSRI (Minimum) und Agomelatin über der Rate von Placebo im Endpunkt (kein Abbruch). Eine Effizienzgrenze kann für diesen Endpunkt nicht gebildet werden (siehe Abbildung 19), da alle Prüfsubstanz unterhalb des Ursprungs der Effizienzgrenze liegen. Denn geht man wie in den anderen Endpunkten von Placebo als Ursprung aus, müsste die Effizienzgrenze zum nächsten Komparator mit höheren Kosten und

einer geringeren Abbruchrate, also SSRI (Minimum), verlaufen. Somit lässt sich der notwendige Erstattungspreis nicht quantifizieren, da es kein korrespondierendes Segment der Effizienzgrenze gibt. Dennoch müssten alle 4 Prüfsubstanzen somit auf Basis der in Tabelle 91 dargestellten Ergebnisse ihren derzeitigen Basispreis senken, da sie mehr Kosten und weniger Nutzen (mehr Abbrüche wegen UE) als der Ursprung Placebo aufweisen.

Dagegen kann man argumentieren, dass Placebo hier nicht den Ursprung bilden sollte, da man dadurch von einer Situation ausgehen würde, dass Placebo (theoretisch) mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse als ein Komparator haben könnte. Als Ursprung müsste in dieser Darstellung TZA angesetzt werden. Eine Effizienzgrenze würde dann nahezu vertikal nach oben zu SSRI (Minimum) gezeichnet werden. Auch in diesem Fall lägen alle 4 Prüfsubstanzen rechts bzw. unterhalb der Effizienzgrenze und müssten ihren aktuellen Basispreis bezogen auf diesen Endpunkt senken. Für Bupropion und Duloxetin würde sich wieder eine deutlich stärkere Senkung ergeben im Vergleich zu Venlafaxin und Mirtazapin.

Im vorliegenden Fall wurde aufgrund der zuvor dargestellten Sachlage entschieden, Placebo nicht als Ursprung zu berücksichtigen, da die Konsequenzen für zukünftige Kosten-Nutzen-Bewertungen nicht absehbar sind. Das qualitative Ergebnis, dass die Prüfsubstanzen ihren aktuellen Basispreis auch im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ senken müssten, geht auch in die Gesamtbetrachtung dieser Kosten-Nutzen-Bewertung und damit ins Fazit ein. Allein der daraus resultierende zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wird nicht quantifiziert. Allgemeine Aspekte zur Darstellung von Schadensendpunkten im Konzept der Effizienzgrenze werden in der Diskussion aufgenommen (siehe Abschnitt 9.2.4).

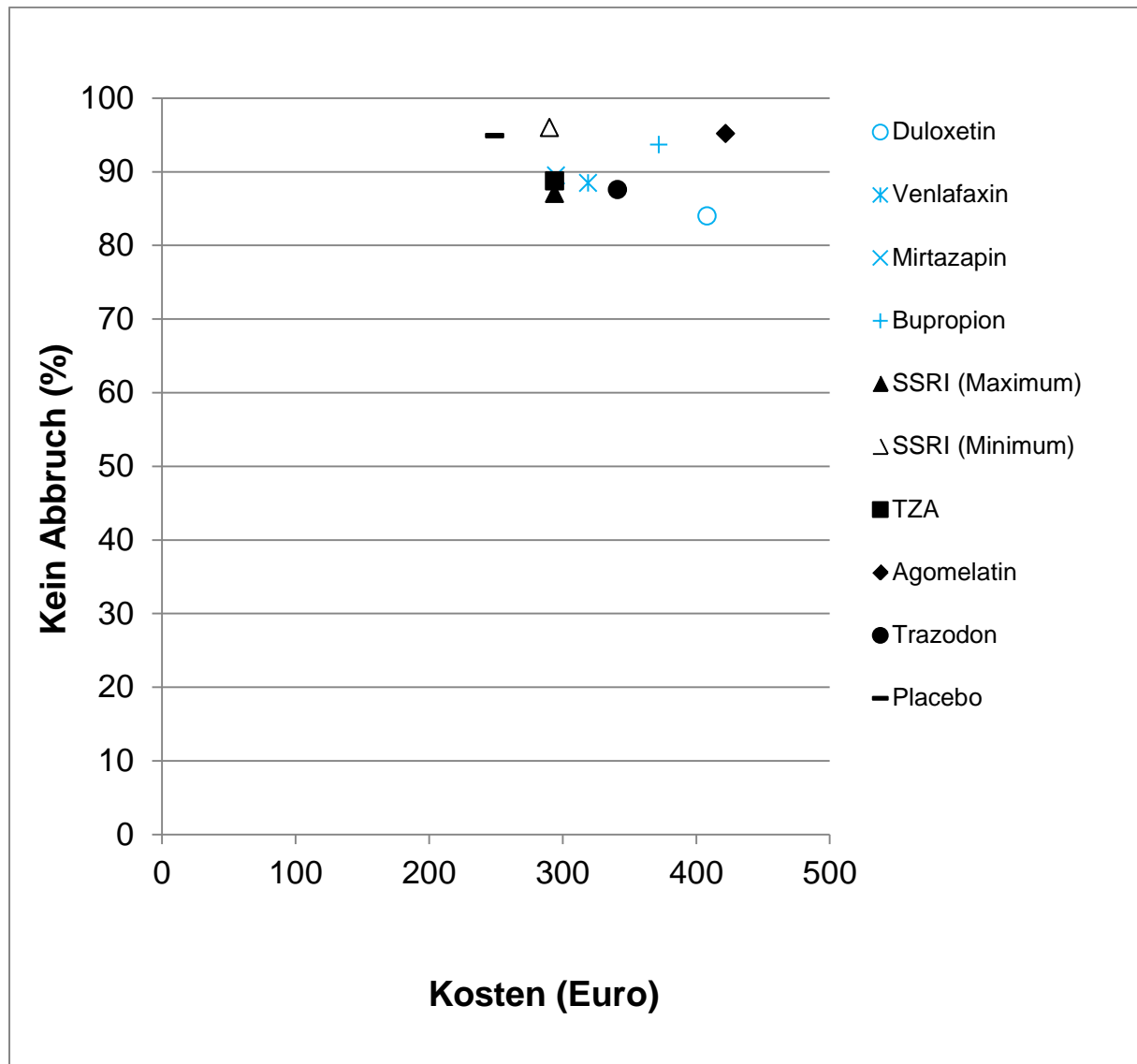


Abbildung 19: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), studienbelegter Zeithorizont, GKV-Versichertenperspektive

Auf Basis des Net Health Benefit Ansatzes ist für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine entsprechende Ableitung eines zusatznutzenbereinigten Betrags nicht möglich. Aus der Lage der Prüfsubstanzen zu den denkbaren Möglichkeiten, wie eine Effizienzgrenze im vorliegenden besonderen Fall gezeichnet werden könnte, kann zumindest qualitativ der Schluss gezogen werden, dass die derzeitigen Erstattungspreise zu hoch sind.

### 6.7.3 Szenario 2, über die Studiendauer hinausgehender 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertengemeinschaft

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Modells für einen 12-Monats-Zeitraum dargestellt. Die Auswahl der Endpunkte für die Langzeitbetrachtung ist in Abschnitt 6.1.1.5 beschrieben. Folgende Kosten wurden im Modell für den 12-Monats-Zeitraum berechnet:

Tabelle 92: Kosten nach Kostenbereichen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung für die GKV-Versichertenperspektive, 12-Monats-Zeitraum

Kostenbereich <sup>a</sup>	Placebo	Duloxetin	Mirtazapin <sup>b</sup>	Venlafaxin
<b>ambulant</b>	312	313	303	312
<b>Arzneimittel</b>	0	548	242	189
<b>Psychotherapie</b>	307	257	237	245
<b>stationär</b>	673	561	515	531
<b>Zuzahlung</b>	58	85	84	76
<b>indirekt</b>	0	0	0	0
<b>Rehabilitation</b>	0	0	0	0
<b>Total</b>	1350	1764	1381	1353

a: alle Werte in €  
b: Für die Arzneimittel Bupropion, TZA, Agomelatin, SSRI und Trazodon fehlen Ergebnisse aus der Nutzenbewertung, sodass die Kosten vom Modell nicht exakt berechnet werden können.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### Endpunkt „Remission“

Auf Basis der vorhandenen Daten konnten neben Placebo die Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin berücksichtigt werden.

Tabelle 93: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Remission, 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive

Wirkstoff(gruppe)	Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)	Anteil Remission unter allen Patienten (%)
<b>Placebo</b>	1350	21,0
<b>Mirtazapin</b>	1353	35,4
<b>Venlafaxin</b>	1381	43,1
<b>Duloxetin</b>	1764	36,7

GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Mirtazapin hat etwas höhere Kosten pro Patient im 12-Monats-Zeitraum als Placebo (siehe Tabelle 93). Die höchsten Kosten hat Duloxetin. Auf der Nutzenseite erzielt Venlafaxin den höchsten Anteil an Patienten, die anhaltend in Remission verweilen.

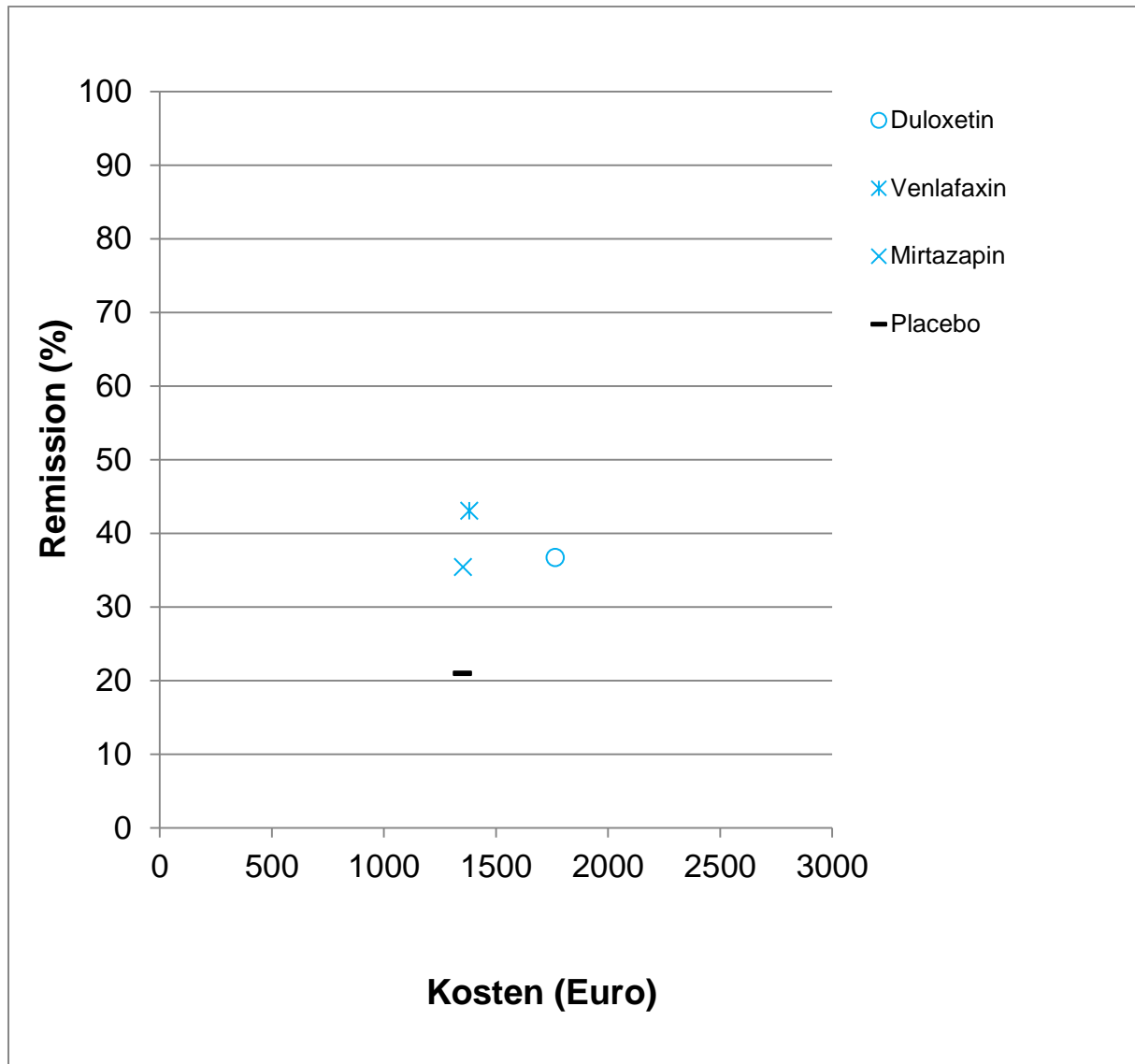


Abbildung 20: Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive

Da keine weiteren Komparatoren neben Placebo zu evaluieren waren, konnte keine Effizienzgrenze ermittelt werden, auf deren Basis Erstattungspreise der Prüfsubstanzen bestimmt werden könnten (siehe Abbildung 20).

**Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“**

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ konnten dieselben Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin wie beim Endpunkt Remission berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Tabelle 94: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)</b>	<b>Anteil Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten<sup>a</sup> (%)</b>
<b>Placebo</b>	1350	93,5
<b>Mirtazapin</b>	1353	79,9
<b>Venlafaxin</b>	1381	86,5
<b>Duloxetin</b>	1764	82,0

a: kein Abbruch = 100 % minus Anteil Abbruch  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abgesehen von Placebo verhalten sich Mirtazapin, Venlafaxin und Duloxetin im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ über den 12-Monats-Zeitraum ähnlich wie im Endpunkt Remission. Duloxetin wird mit höheren Kosten und größerem Schaden durch Venlafaxin dominiert (siehe Tabelle 94).

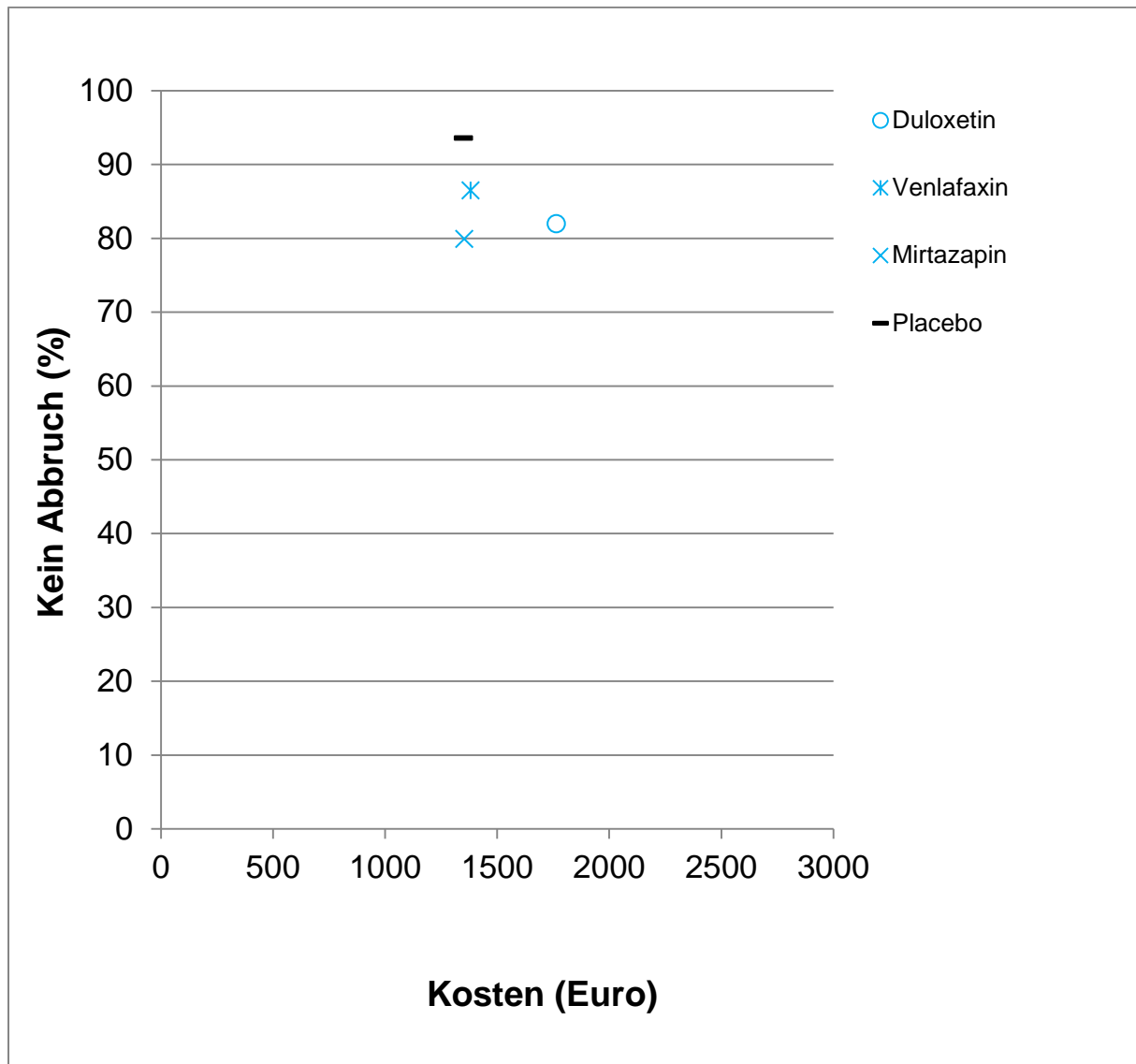


Abbildung 21: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertenperspektive

Da auch hier Komparatoren fehlen, auf deren Basis eine Effizienzgrenze ermittelt werden könnte (siehe Abbildung 21), gilt dasselbe Problem wie für den Endpunkt Remission im 12-Monats-Zeitraum. Theoretisch könnte eine Effizienzgrenze aus den Prüfsubstanzen gezeichnet werden, die zumindest den Schluss zulässt, dass Mirtazapin dominiert wird.



**Endpunkt „Rückfall“**

Wie in den Endpunkten Remission und Abbruch liegen über den 12-Monats-Zeitraum Daten für die Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin vor.

Tabelle 95: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Rückfall, 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertengemeinschaft

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)</b>	<b>Anteil Patienten ohne Rückfall unter allen Patienten (= kein Rückfall<sup>a</sup>) (%)</b>
<b>Placebo</b>	1350	81,3
<b>Mirtazapin</b>	1353	89,6
<b>Venlafaxin</b>	1381	85,6
<b>Duloxetin</b>	1764	84,5

a: kein Rückfall = 100 % minus Anteil Rückfall  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Mirtazapin dominiert mit den unter den Prüfsubstanzen niedrigsten Kosten und der geringsten Anzahl an Rückfällen alle anderen Prüfsubstanzen (siehe Tabelle 95).

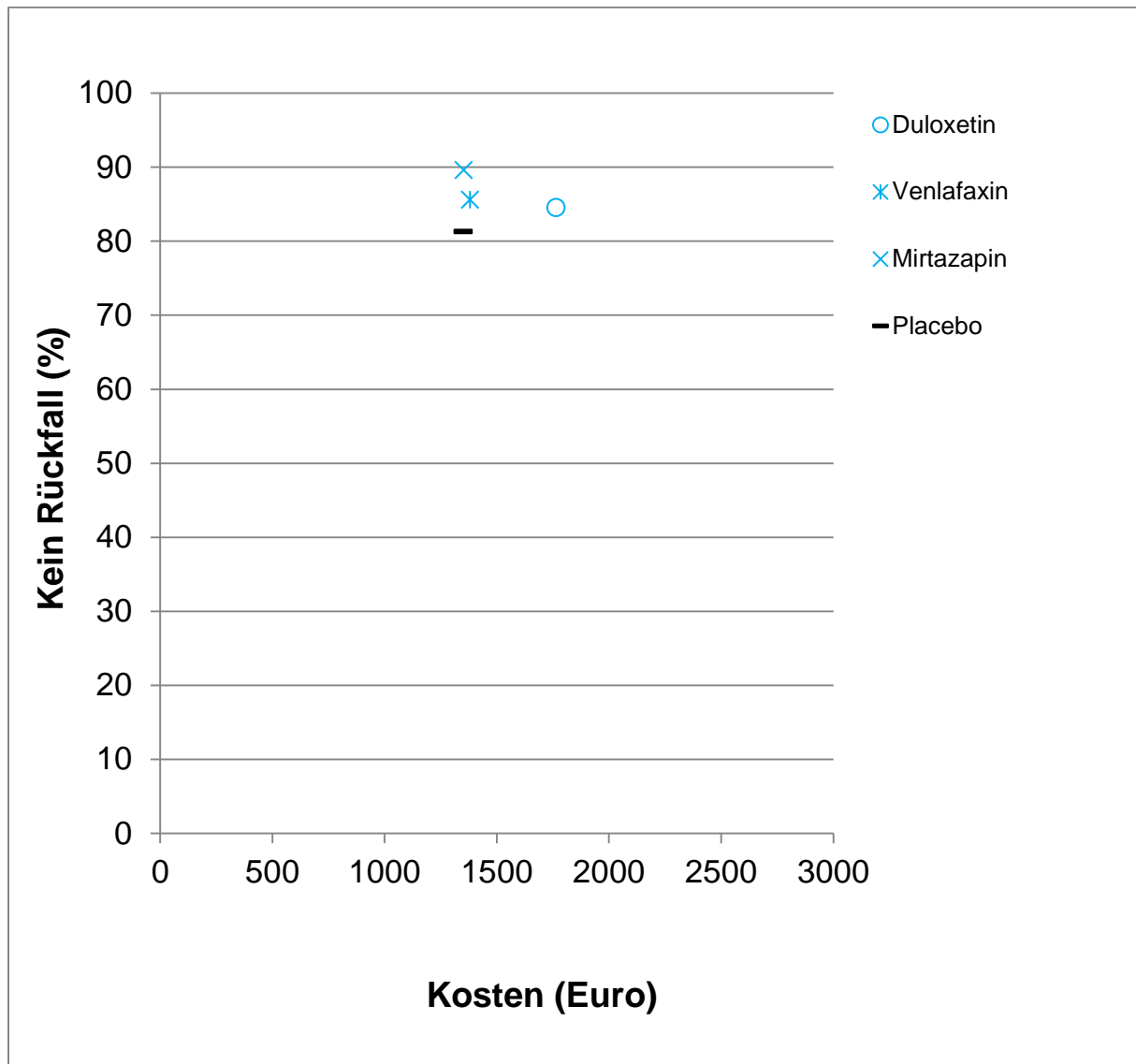


Abbildung 22: Effizienzgrenze für den Endpunkt Rückfall (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, GKV-Versichertengemeinschaft

Es lässt sich keine Effizienzgrenze erstellen, da nur Prüfsubstanzen abgetragen werden (siehe Abbildung 22). Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise können nicht errechnet werden.

#### 6.7.4 Szenario 3, über die Studiendauer hinausgehender 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive (im engeren Sinne)

Folgende Kosten wurden im Modell für den 12-Monats-Zeitraum berechnet:

Tabelle 96: Kosten nach Kostenbereichen des Modells der Kosten-Nutzen-Bewertung für die gesellschaftliche Perspektive, 12-Monats-Zeitraum

Kostenbereich <sup>a</sup>	Placebo	Duloxetin	Mirtazapin <sup>b</sup>	Venlafaxin
<b>ambulant</b>	312	313	312	303
<b>Arzneimittel</b>	0	548	189	242
<b>Psychotherapie</b>	307	257	245	237
<b>stationär</b>	673	561	531	515
<b>Zuzahlung</b>	58	85	76	84
<b>indirekt</b>	802	683	672	642
<b>Rehabilitation</b>	54	45	44	41
<b>Total</b>	2206	2492	2069	2065 <sup>c</sup>

a: alle Werte in €  
b: Für die Arzneimittel Bupropion, TZA, Agomelatin, SSRI und Trazodon fehlen Ergebnisse aus der Nutzenbewertung, sodass die Kosten vom Modell nicht exakt berechnet werden können.  
c: Aufgrund von Rundungsfehlern ergibt die Spaltensumme nicht exakt den Betrag.  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

#### Endpunkt „Remission“

Für den Endpunkt Remission aus gesellschaftlicher Perspektive können die Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin einbezogen werden.

Tabelle 97: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Remission, 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive

Wirkstoff(gruppe)	Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)	Anteil Remission unter allen Patienten (%)
<b>Venlafaxin</b>	2065	43,1
<b>Mirtazapin</b>	2069	35,4
<b>Placebo</b>	2206	21,0
<b>Duloxetin</b>	2492	36,7

Aufgrund der höchsten Remissionsrate bei im Vergleich niedrigsten Kosten dominiert Venlafaxin die anderen beiden Prüfsubstanzen und Placebo (siehe Tabelle 97).

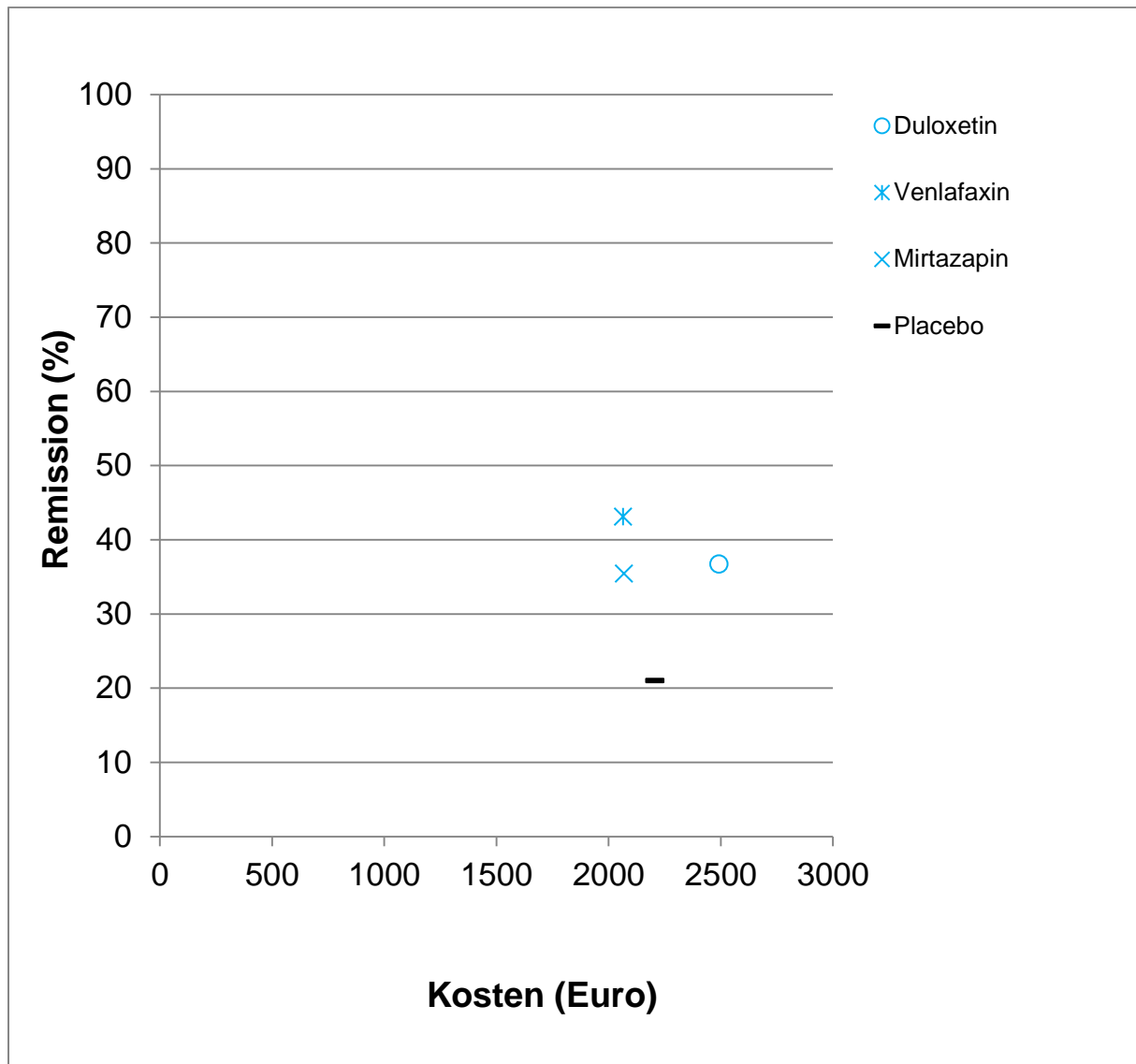


Abbildung 23: Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive

Eine Effizienzgrenze kann nicht ermittelt werden (siehe Abbildung 23). Dieser Aspekt wird in der Diskussion (siehe Abschnitt 9.2.4) aufgegriffen.

**Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“**

Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurden die Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin berücksichtigt.

Tabelle 98: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)</b>	<b>Anteil Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten<sup>a</sup> (%)</b>
<b>Venlafaxin</b>	2065	86,5
<b>Mirtazapin</b>	2069	79,9
<b>Placebo</b>	2206	93,5
<b>Duloxetin</b>	2492	82,0
a: kein Abbruch = 100 % minus Anteil Abbruch		

Venlafaxin dominiert die beiden anderen Prüfsubstanzen wegen niedrigerer Kosten und geringerer Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, wobei Placebo eine noch geringere Rate an Abbrüchen hat (siehe Tabelle 98).

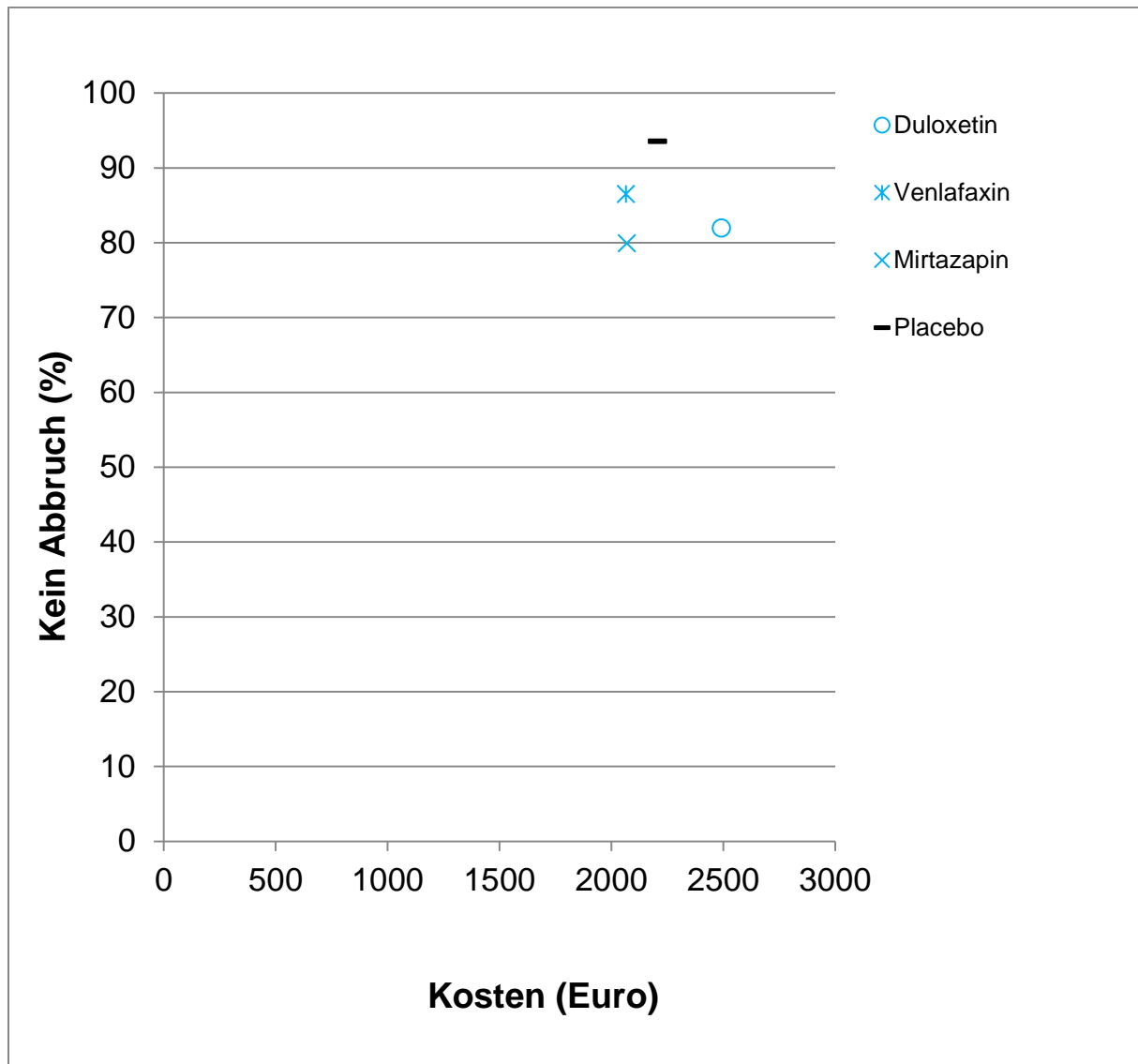


Abbildung 24: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive

Eine Effizienzgrenze lässt sich nicht ermitteln, da keine Komparatoren zur Verfügung stehen (siehe Abbildung 24). Dieser Aspekt wird in der Diskussion (siehe Abschnitt 9.2.4) aufgegriffen.

**Endpunkt „Rückfall“**

Wie für die anderen beiden Endpunkte aus gesellschaftlicher Perspektive wurden die Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin berücksichtigt.

Tabelle 99: Ergebnisse der Modellierung für den Endpunkt Rückfall, 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)</b>	<b>Anteil Patienten ohne Rückfall unter allen Patienten<sup>a</sup> (%)</b>
<b>Venlafaxin</b>	2065	85,6
<b>Mirtazapin</b>	2069	89,6
<b>Placebo</b>	2206	81,3
<b>Duloxetin</b>	2492	84,5
a: kein Rückfall = 100 % minus Anteil Rückfall		

Venlafaxin hat die niedrigsten Kosten gefolgt von Mirtazapin (siehe Tabelle 99). Placebo und Duloxetin werden aufgrund höherer Kosten und geringeren Nutzens von Mirtazapin dominiert.

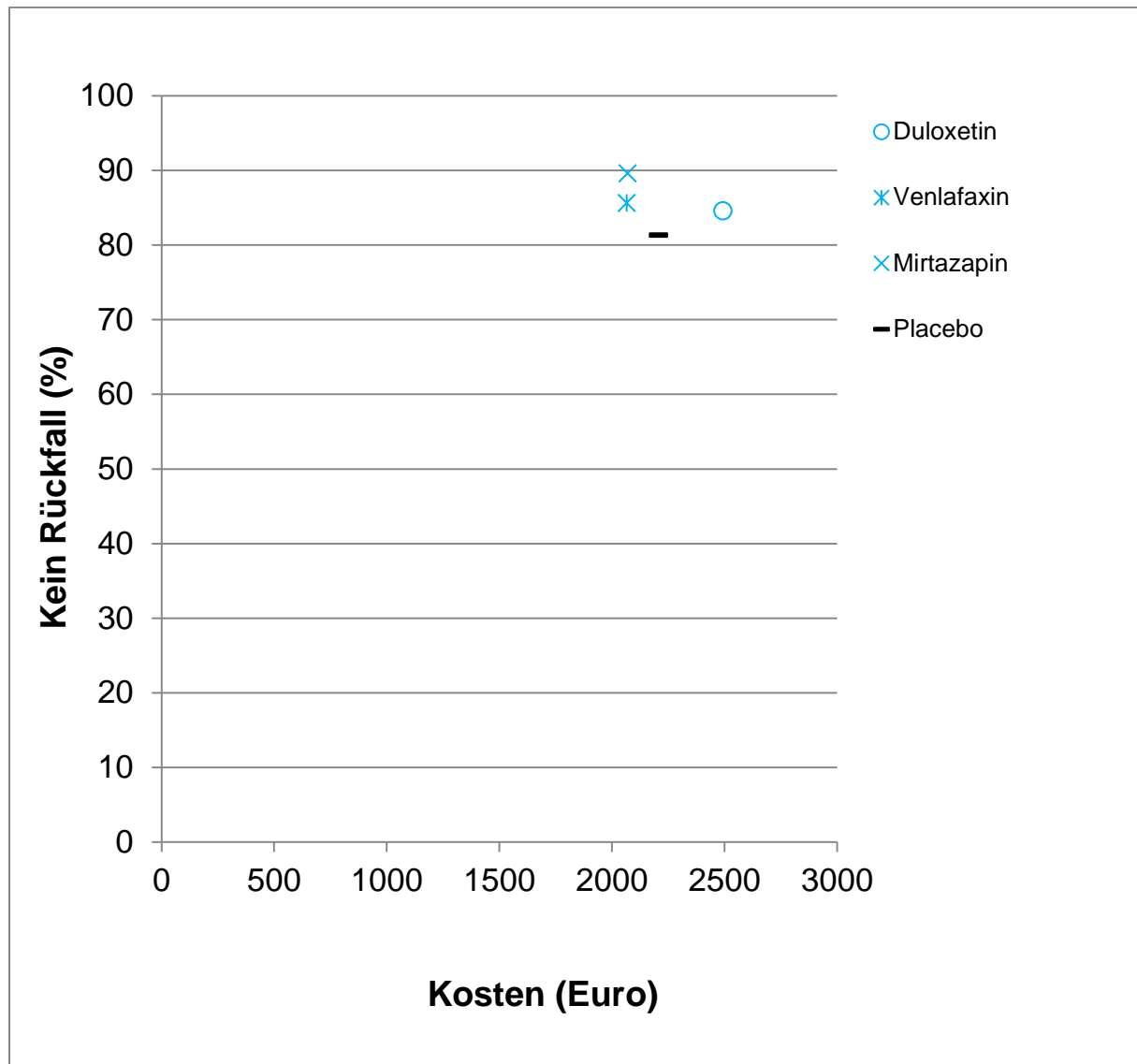


Abbildung 25: Effizienzgrenze für den Endpunkt Rückfall (Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden), 12-Monats-Zeitraum, gesellschaftliche Perspektive

Eine Effizienzgrenze konnte nicht ermittelt werden (siehe Abbildung 25). Dieser Aspekt wird in der Diskussion (siehe Abschnitt 9.2.4) aufgegriffen.

### 6.7.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Effizienzgrenzen

Auf Grundlage der Daten wurden für die Endpunkte Remission, Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ Kosten- und Nutzendaten im Kurzzeithorizont über 2 Monate gegenübergestellt und Effizienzgrenzen ermittelt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen nur Daten für 2 der Prüfsubstanzen vor. Für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ konnte keine Effizienzgrenze ermittelt werden.



Im Langzeithorizont über 12 Monate konnten keine Komparatoren und auch nur 3 der Prüfsubstanzen berücksichtigt werden und keine Effizienzgrenzen ermittelt werden. Daher wurden die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Basis der Endpunkte Remission und Ansprechen im Kurzzeitszenario für die 4 Prüfsubstanzen abgeleitet, wo für sämtliche beauftragten Prüfsubstanzen und Komparatoren des Indikationsgebiets eine Effizienzgrenze ermittelt wurde.

Auf Basis der NHB-Werte können Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise errechnet werden. Da es auch für die Gesundheitsökonomie üblich ist, Unsicherheit von Erwartungswerten darzustellen, werden im Folgenden insbesondere probabilistische Sensitivitätsanalysen gerechnet, um die gesamte Unsicherheit im Modell zu erfassen. Deren Ergebnisse (siehe Abschnitte 6.8.4 und 6.9) werden entgegen der international üblichen Vorgehensweise vorweggenommen, da auf die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise der Basisfallanalyse in den folgenden Sensitivitätsanalysen zu den verschiedenen Szenarien eingegangen wird.

Tabelle 100: Übersicht über die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	EP Remission (€)	EP IQR PSA Remission (€)	EP Ansprechen (€)	EP IQR PSA Ansprechen (€)
<b>Bupropion</b>	104,88	2,93	0–10,32	1,48	0–8,29
<b>Duloxetin</b>	241,18	30,66	22,94–69,66	9,30	0,35–21,95
<b>Mirtazapin</b>	46,46	31,66	20,68–44,90	24,28	14,29–35,96
<b>Venlafaxin</b>	92,57	42,99	35,33–83,04	40,91	31,22–54,25

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

## **6.8 Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen**

### **6.8.1 Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit (Tornadodiagramme) zu den 3 Endpunkten Remission, Ansprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils im studienbelegten Zeitraum und in der GKV-Versichertenperspektive vorgestellt. Für diese 3 Endpunkte konnten Effizienzgrenzen ermittelt werden. Auf deterministische Sensitivitätsanalysen zu Endpunkten, für die keine Effizienzgrenzen ermittelt werden konnten, wurde verzichtet, da aus diesen keine zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise abgeleitet wurden. Die Unsicherheit wird als Veränderung des NHB für die Prüfsubstanzen dargestellt.

#### **6.8.1.1 Ergebnisse zum Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“**

##### **Prüfsubstanz Venlafaxin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Venlafaxin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 16) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung beider Segmente der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin haben die Unsicherheit des Effektschätzers von Agomelatin, das ebenfalls auf der Effizienzgrenze liegt, und des Effektschätzers von Venlafaxin selbst, beide im Vergleich zu Placebo, eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 101 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 26 erkennbar.

Tabelle 101: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

variierte Parameter	Venlafaxin – Endpunkt Remission (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Remission TZA	2,0	-1,4	-23,4
OR Remission Agomelatin	-1,1	-1,4	-8,6
OR Remission Venlafaxin	2,0	-1,4	-4,5
Placebo Ansprechen	-1,4	-1,4	-1,4
Faktor ambulante Kosten	-1,4	-1,4	-1,4
Faktor Psychotherapiekosten	-1,4	-1,4	-1,4
Faktor stationäre Kosten	-1,4	-1,4	-1,4
OR Remission SSRI	-1,4	-1,4	-1,4

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

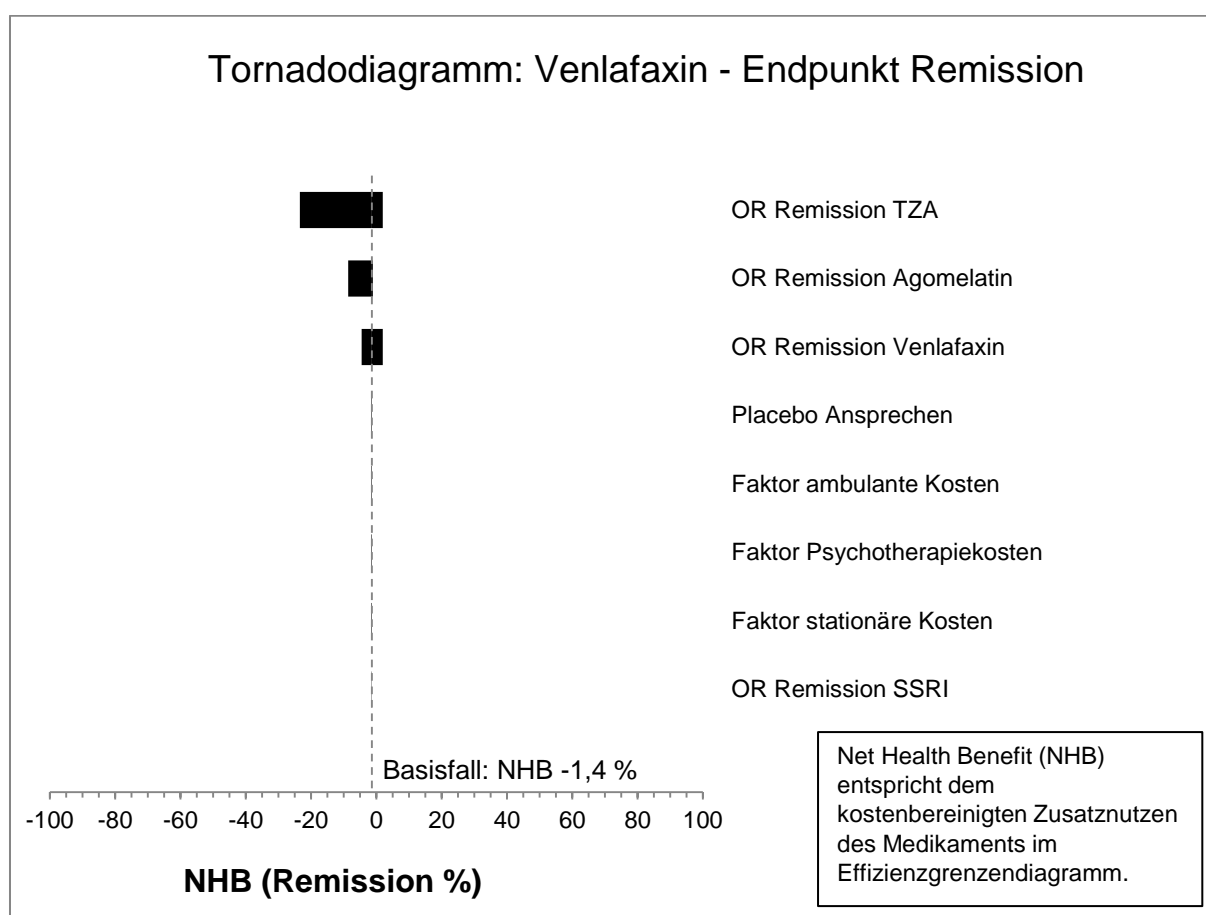


Abbildung 26: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Mirtazapin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Mirtazapin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 16) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung beider Segmente der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Mirtazapin selbst im Vergleich zu Placebo eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. In weit geringerem Maße, aber dennoch über der Grenze von 10 % in ihrer Wirkung auf den NHB liegen die Parameter Placebo Ansprechen und das OR Remission für Agomelatin. Die genauen Werte sind der Tabelle 102 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 27 erkennbar.

Tabelle 102: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

varierte Parameter	Mirtazapin – Endpunkt Remission (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Remission TZA	2,0	-2,2	-12,4
OR Remission Mirtazapin	2,8	-2,2	-7,6
Placebo Ansprechen	-1,8	-2,2	-2,5
OR Remission Agomelatin	-2,2	-2,2	-2,6
Faktor ambulante Kosten	-2,2	-2,2	-2,2
Faktor Psychotherapiekosten	-2,2	-2,2	-2,2
Faktor stationäre Kosten	-2,2	-2,2	-2,2
OR Remission SSRI	-2,2	-2,2	-2,2

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

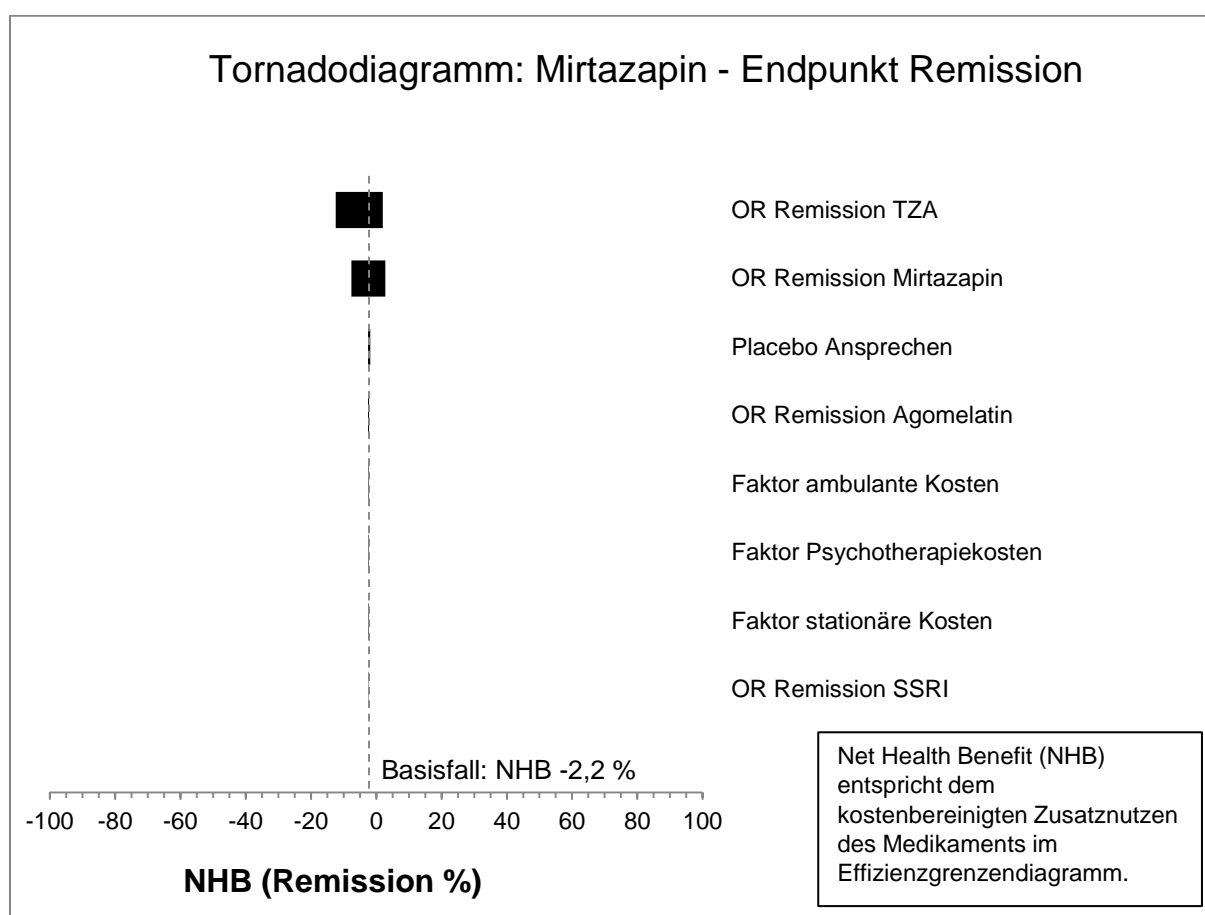


Abbildung 27: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Bupropion**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Bupropion ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 16) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung beider Segmente der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin haben die Unsicherheit des Effektschätzers von Agomelatin, das ebenfalls auf der Effizienzgrenze liegt, und des Effektschätzers von Bupropion selbst, beide im Vergleich zu Placebo, eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 103 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 28 erkennbar.

Tabelle 103: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

varierte Parameter	Bupropion – Endpunkt Remission (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Remission TZA	-5,9	-7,5	-56,5
OR Remission Agomelatin	-6,5	-7,5	-30,1
OR Remission Bupropion	-1,9	-7,5	-12,7
Placebo Ansprechen	-7,3	-7,5	-7,5
Faktor ambulante Kosten	-7,5	-7,5	-7,5
Faktor Psychotherapiekosten	-7,5	-7,5	-7,5
Faktor stationäre Kosten	-7,5	-7,5	-7,5
OR Remission SSRI	-7,5	-7,5	-7,5

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

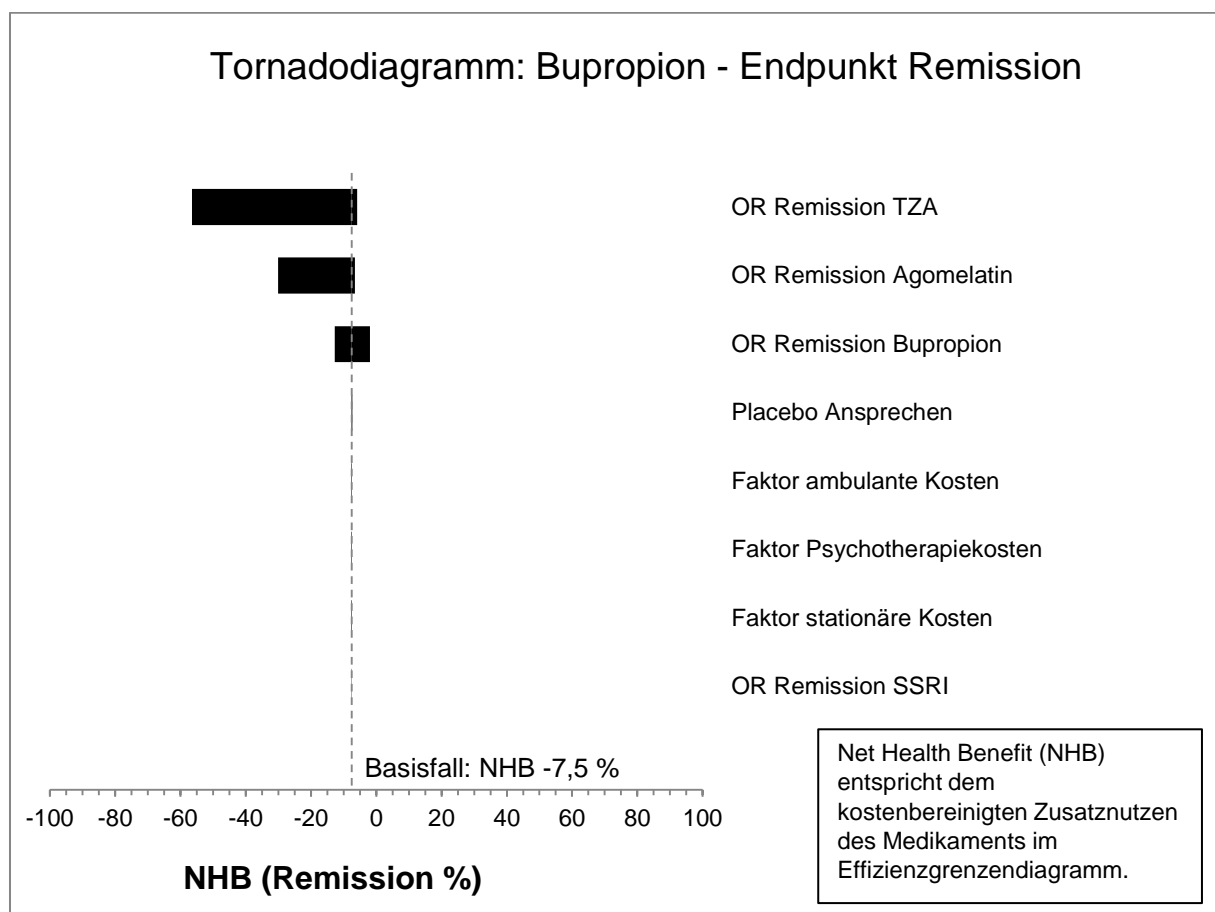


Abbildung 28: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Duloxetin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Duloxetin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 16) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung beider Segmente der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin haben die Unsicherheit des Effektschätzers von Agomelatin, das ebenfalls auf der Effizienzgrenze liegt, und des Effektschätzers von Duloxetin selbst, beide im Vergleich zu Placebo, eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 104 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 29 erkennbar.



Tabelle 104: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

varierte Parameter	Duloxetin – Endpunkt Remission (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Remission TZA	-2,6	-3,0	-70,4
OR Remission Agomelatin	-1,4	-3,0	-36,2
OR Remission Duloxetin	0,8	-3,0	-6,6
Placebo Ansprechen	-2,7	-3,0	-3,1
Faktor ambulante Kosten	-3,0	-3,0	-3,0
Faktor Psychotherapiekosten	-3,0	-3,0	-3,0
Faktor stationäre Kosten	-3,0	-3,0	-3,0
OR Remission SSRI	-3,0	-3,0	-3,0

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

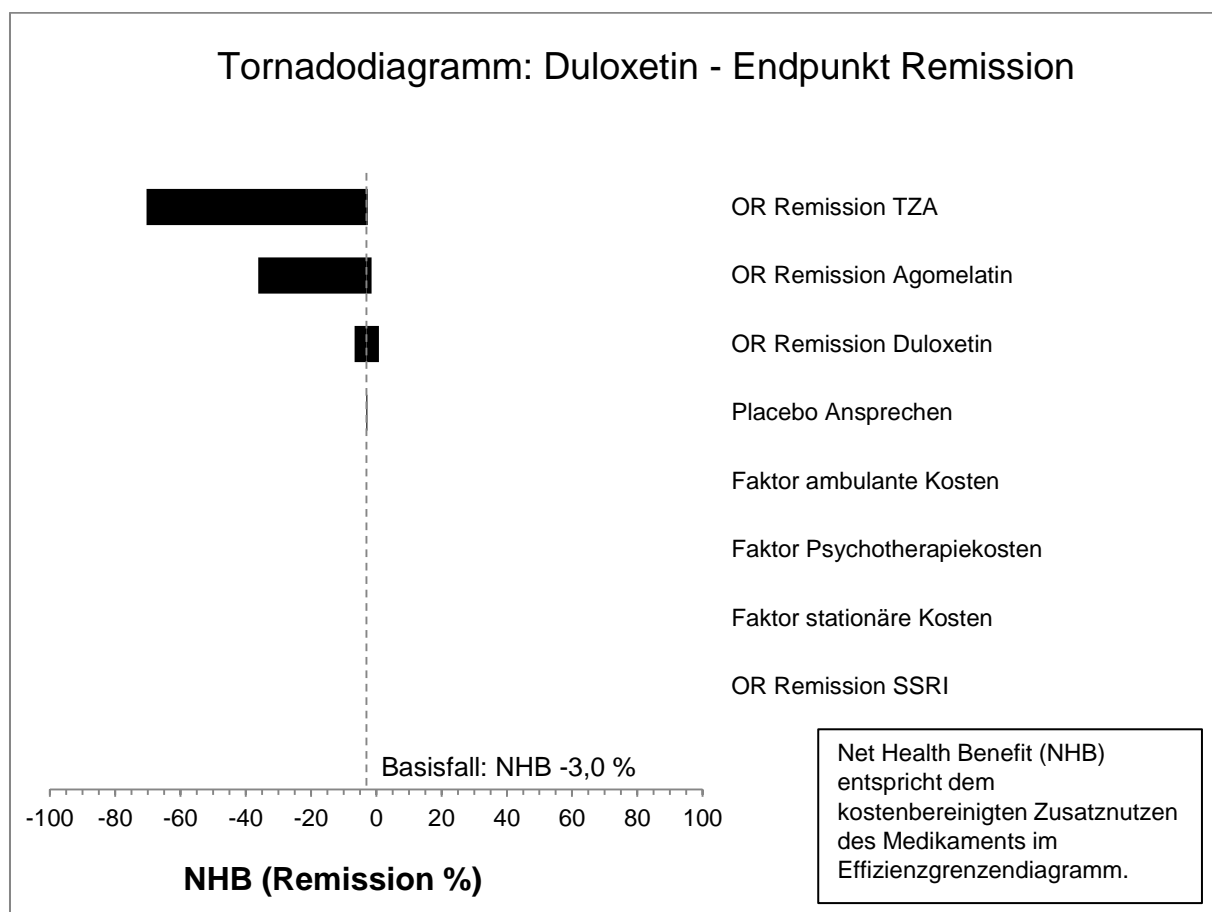


Abbildung 29: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

### **6.8.1.2 Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“**

#### **Prüfsubstanz Venlafaxin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Venlafaxin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 17) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Agomelatin und des Effektschätzers von Venlafaxin selbst, beide im Vergleich zu Placebo, eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 105 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 30 erkennbar.

Tabelle 105: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

varierte Parameter	Venlafaxin – Endpunkt Ansprechen (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Ansprechen TZA	3,6	-13,2	-26,3
OR Ansprechen Agomelatin	-2,2	-13,2	-13,2
OR Ansprechen Venlafaxin	-9,9	-13,2	-16,6
Placebo Ansprechen	-12,3	-13,2	-13,4
Faktor ambulante Kosten	-13,0	-13,2	-13,4
Faktor stationäre Kosten	-13,1	-13,2	-13,3
Faktor Psychotherapiekosten	-13,2	-13,2	-13,2
OR Ansprechen SSRI	-13,2	-13,2	-13,2
OR Ansprechen Trazodon	-13,2	-13,2	-13,2

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

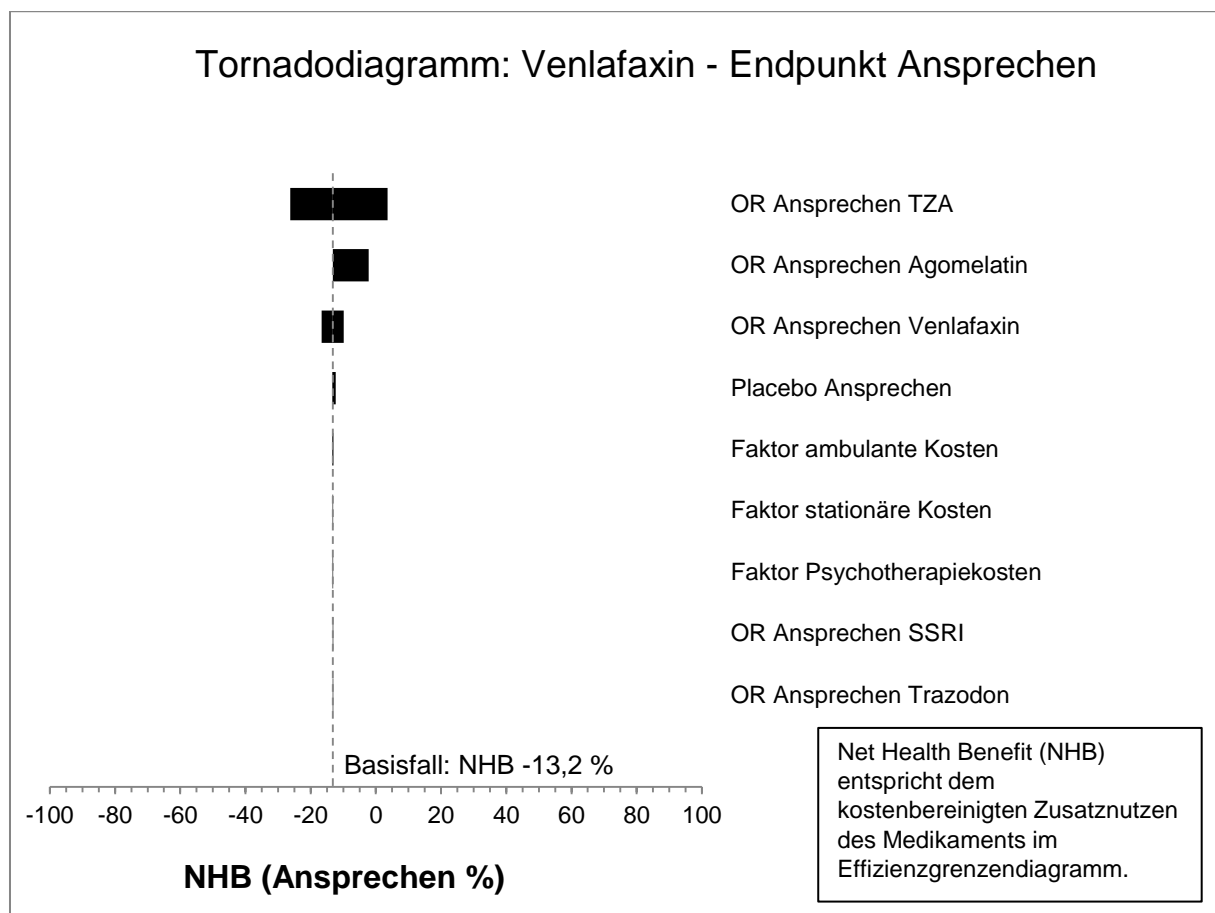


Abbildung 30: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Mirtazapin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Mirtazapin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 17) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Mirtazapin selbst im Vergleich zu Placebo eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 106 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 31 erkennbar.

Tabelle 106: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

variierte Parameter	Mirtazapin – Endpunkt Ansprechen (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Ansprechen TZA	2,0	-5,7	-14,4
OR Ansprechen Mirtazapin	0,0	-5,7	-10,8
OR Ansprechen Agomelatin	-5,2	-5,7	-5,7
Placebo Ansprechen	-5,3	-5,7	-5,7
Faktor ambulante Kosten	-5,6	-5,7	-5,8
Faktor Psychotherapiekosten	-5,7	-5,7	-5,7
Faktor stationäre Kosten	-5,7	-5,7	-5,7
OR Ansprechen SSRI	-5,7	-5,7	-5,7
OR Ansprechen Trazodon	-5,7	-5,7	-5,7

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

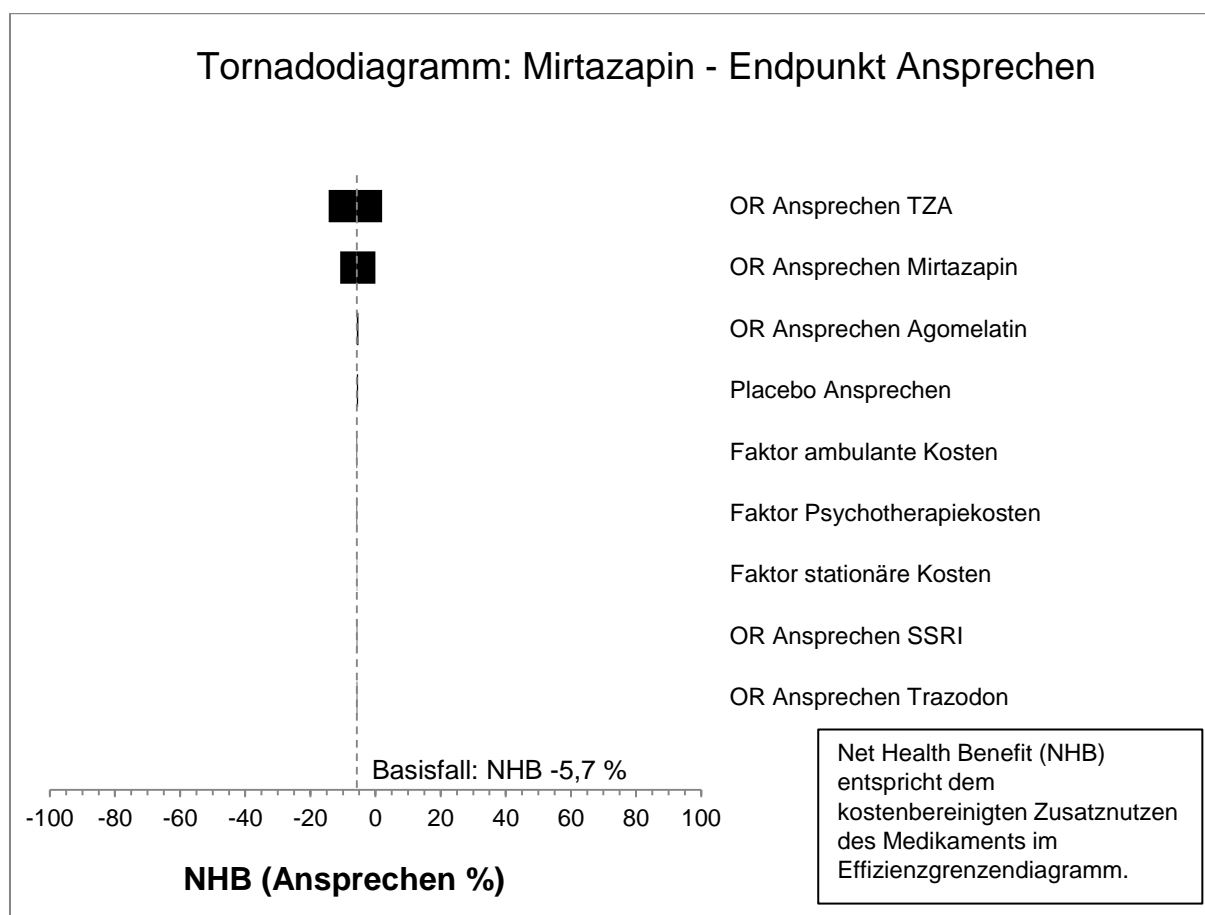


Abbildung 31: Streuung des Net Health Benefit von Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Bupropion**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Bupropion ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 17) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Agomelatin und des Effektschätzers von Bupropion selbst, beide im Vergleich zu Placebo, eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 107 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 32 erkennbar.

Tabelle 107: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

varierte Parameter	Bupropion – Endpunkt Ansprechen (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Ansprechen TZA	-5,9	-45,2	-68,5
OR Ansprechen Agomelatin	-10,2	-45,2	-45,2
OR Ansprechen Bupropion	-39,0	-45,2	-52,3
Placebo Ansprechen	-42,1	-45,2	-46,0
Faktor ambulante Kosten	-44,8	-45,2	-45,7
Faktor stationäre Kosten	-45,0	-45,2	-45,5
Faktor Psychotherapiekosten	-45,2	-45,2	-45,3
OR Ansprechen SSRI	-45,2	-45,2	-45,2
OR Ansprechen Trazodon	-45,2	-45,2	-45,2

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

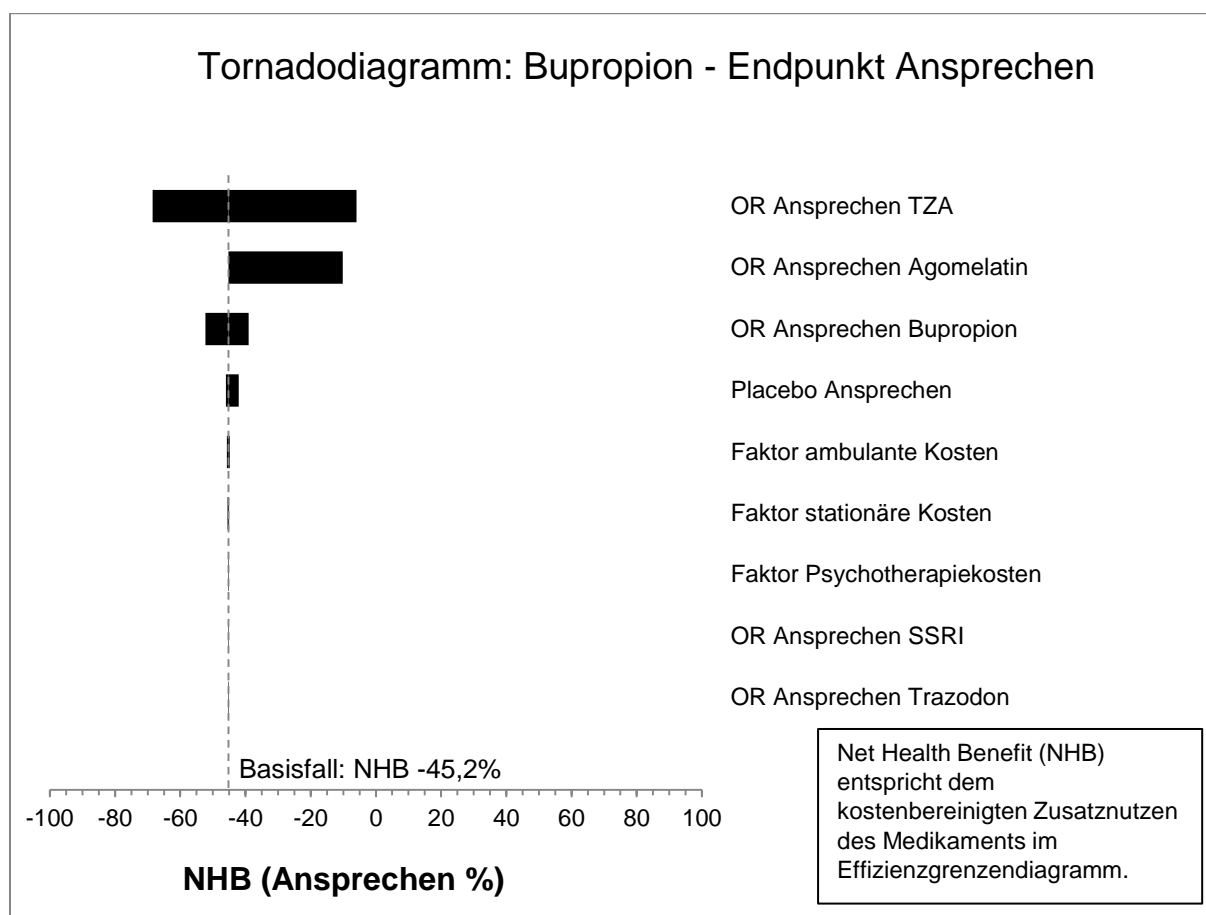


Abbildung 32: Streuung des Net Health Benefit von Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Duloxetin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Duloxetin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für TZA im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 17) ablesbar, da die Lage von TZA die Steigung der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Agomelatin im Vergleich zu Placebo eine Wirkung auf den NHB. Die genauen Werte sind der Tabelle 108 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 33 erkennbar.



Tabelle 108: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

varierte Parameter	Duloxetin – Endpunkt Ansprechen (%)		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
OR Ansprechen TZA	-4,2	-59,0	-89,1
OR Ansprechen Agomelatin	-7,5	-59,0	-59,0
OR Ansprechen Duloxetin	-54,4	-59,0	-64,4
Placebo Ansprechen	-54,6	-59,0	-60,4
Faktor ambulante Kosten	-58,3	-59,0	-59,8
Faktor stationäre Kosten	-58,8	-59,0	-59,2
Faktor Psychotherapiekosten	-58,9	-59,0	-59,2
OR Ansprechen SSRI	-59,0	-59,0	-59,0
OR Ansprechen Trazodon	-59,0	-59,0	-59,0

NHB: Net Health Benefit, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

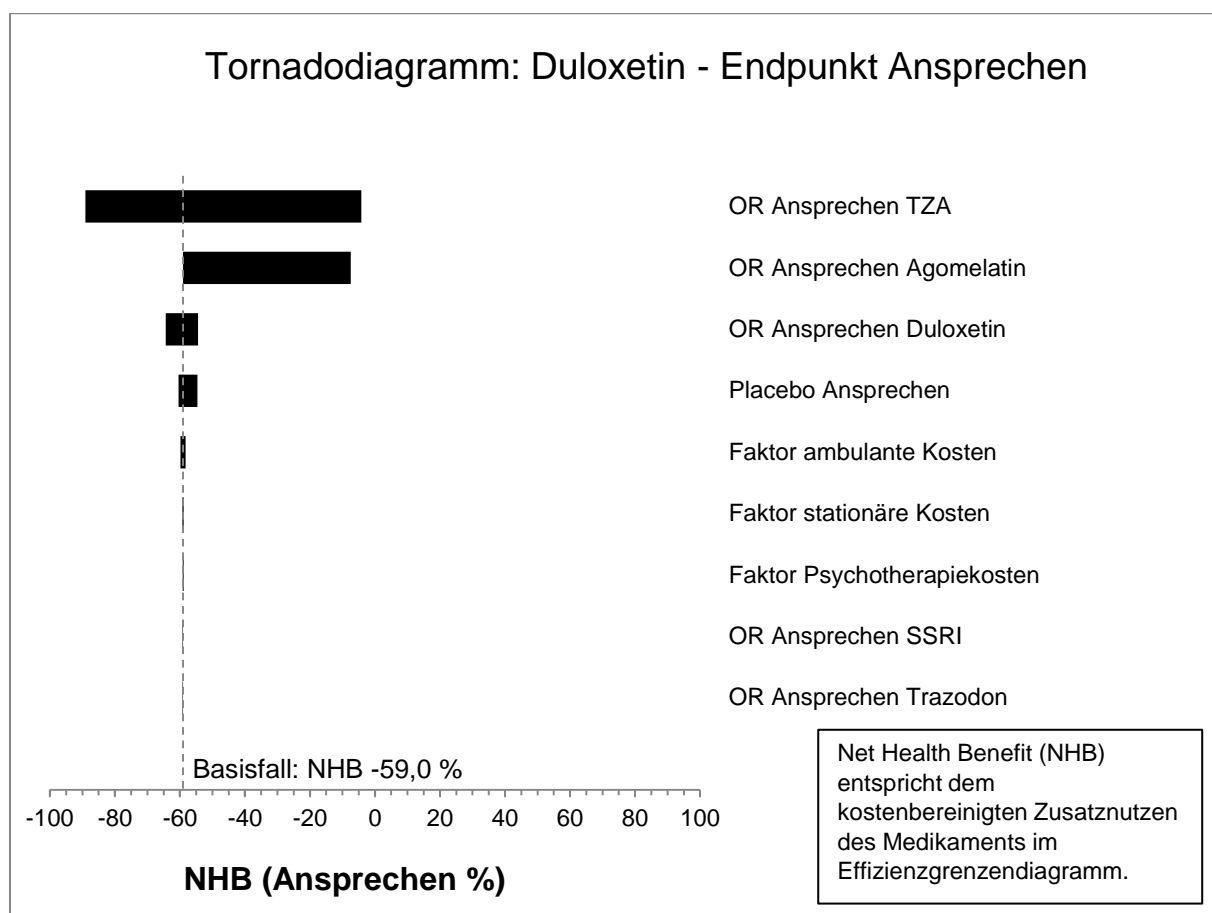


Abbildung 33: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

### **6.8.1.3 Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“**

#### **Prüfsubstanz Venlafaxin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Venlafaxin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für SSRI (Maximum) im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 18) ablesbar, da die Lage von SSRI (Maximum) die Steigung der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Venlafaxin selbst im Vergleich zu Placebo eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Etwas über 10 % im Einfluss auf den NHB liegen die ambulanten und stationären Kosten. Die genauen Werte sind der Tabelle 109 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 34 erkennbar.

Tabelle 109: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

variierte Parameter	Venlafaxin – Endpunkt Differenz QLDS-Score		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
QLDS SSRI Max (Mittelwertdifferenz)	3,99	0,15	-3,68
QLDS Venlafaxin (Mittelwertdifferenz)	3,00	0,15	-2,72
Faktor ambulante Kosten	0,17	0,15	0,13
Faktor stationäre Kosten	0,16	0,15	0,13
Faktor Psychotherapiekosten	0,15	0,15	0,15
Placebo QLDS	0,15	0,15	0,15

NHB: Net Health Benefit, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI Max: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Maximum) (= Paroxetin)

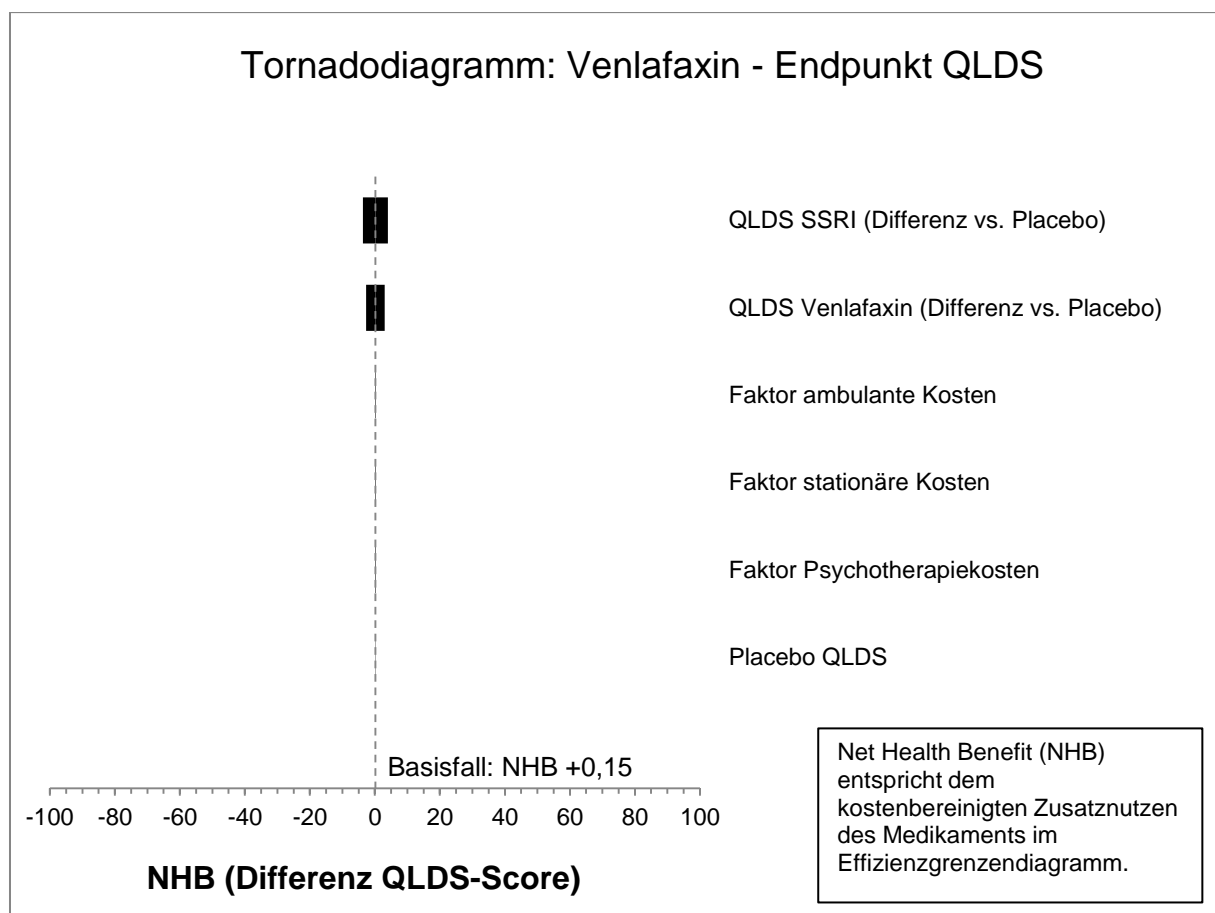


Abbildung 34: Streuung des Net Health Benefit von Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

**Prüfsubstanz Duloxetin**

Die Unsicherheit des Net Health Benefit und damit eines zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises von Duloxetin ist am stärksten abhängig vom Effektschätzer für SSRI (Maximum) im Vergleich zu Placebo. Dies ist auch unmittelbar aus dem Ergebnis der Effizienzgrenzenanalyse (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 18) ablesbar, da die Lage von SSRI (Maximum) die Steigung der Effizienzgrenze bestimmt. Weiterhin hat die Unsicherheit des Effektschätzers von Duloxetin selbst im Vergleich zu Placebo eine Wirkung auf den NHB, sodass dieser sich mehr als 10 % verändern würde. Die genauen Werte sind der Tabelle 110 zu entnehmen; grafisch wird die Auswirkung auf den NHB aus Abbildung 35 erkennbar.

Tabelle 110: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter

variierte Parameter	Duloxetin – Endpunkt Differenz QLDS-Score		
	max NHB	Basisfall NHB	min NHB
QLDS SSRI Max (Mittelwertdifferenz)	1,62	-7,21	-16,01
QLDS Duloxetin (Mittelwertdifferenz)	-5,37	-7,21	-9,05
Faktor ambulante Kosten	-7,13	-7,21	-7,30
Faktor stationäre Kosten	-7,17	-7,21	-7,26
Faktor Psychotherapiekosten	-7,21	-7,21	-7,22
Placebo QLDS	-7,21	-7,21	-7,21

NHB: Net Health Benefit, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI Max: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Maximum) (= Paroxetin)

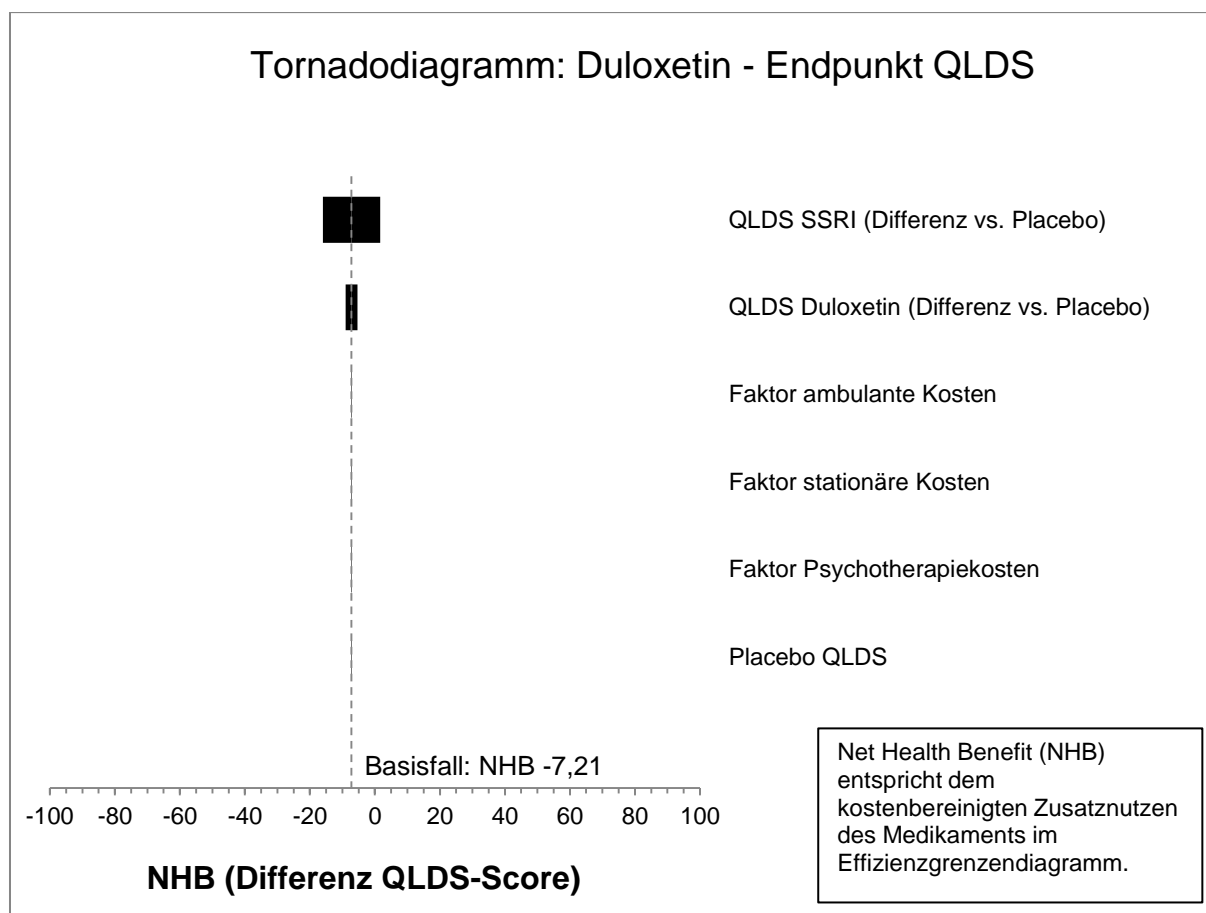


Abbildung 35: Streuung des Net Health Benefit von Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Variation der Modellinputparameter (Tornadodiagramm)

#### **6.8.1.4 Zusammenfassung Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der Unsicherheit der verwendeten Modellparameter auf den Net Health Benefit**

Aus den deterministischen Sensitivitätsanalysen ließ sich erkennen, dass in allen Analysen die jeweiligen Effektschätzer (Odds Ratio) der Prüfsubstanzen im jeweiligen Endpunkt entscheidenden Einfluss auf den NHB-Wert haben. Darüber hinaus zeigte sich ein Einfluss der Effektschätzer der Komparatoren, die die Effizienzgrenze im jeweiligen Endpunkt bilden. So hat der Effektschätzer für TZA im Endpunkt Remission und im Endpunkt Ansprechen großen Einfluss auf den NHB der Prüfsubstanzen. Für Venlafaxin, Bupropion und Duloxetin hat weiterhin der Effektschätzer für Agomelatin in den Endpunkten Remission und Ansprechen entscheidenden Einfluss (vgl. Abbildung 16 und Abbildung 17 im Abschnitt 6.7.1). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) hat der Effektschätzer (Mittelwertdifferenz) zwischen SSRI und Placebo entscheidenden Einfluss (vgl. Abbildung 18), da die Effizienzgrenze über diesen Komparator gebildet wird. Insgesamt zeigte sich, dass die Veränderung der Kosten wenig Einfluss auf den NHB hatte.

Auf Grundlage der Ergebnisse der deterministischen Sensitivitätsanalysen ergaben sich die in Tabelle 81 im Abschnitt 6.6.4 dargestellten Inputparameter und Verteilungsannahmen für die probabilistischen Sensitivitätsanalysen. Eine Erläuterung, warum zum OR für Remission aus den deterministischen Sensitivitätsanalysen in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen nur auf die OR für Ansprechen zurückgegriffen wurde, findet sich im Abschnitt 6.1.7.3.4.

#### **6.8.2 Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit (Placebo) auf den Net Health Benefit**

Insbesondere für die Endpunkte Remission und Ansprechen liegen keine Basiswahrscheinlichkeiten für die deutsche Bevölkerung vor. Daher wurde aus den vorliegenden Studien für die Basisfallanalyse der Median über alle Placeboarme der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien gebildet. Um dem Entscheidungsträger aufzuzeigen, wie sich die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise bei veränderter Basiswahrscheinlichkeit verändern würden, wurde die Basiswahrscheinlichkeit für die Endpunkte Remission und Ansprechen über die gesamte Spanne der in den Studien erhobenen Basiswahrscheinlichkeiten in diesen Sensitivitätsanalysen variiert.

##### **6.8.2.1 Ergebnisse zum Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“**

Aufgrund der Korrelation eines Remissionsereignisses im Modell mit einem vorangegangenen Ansprechen wurde die Basiswahrscheinlichkeit für Remission für alle Prüfsubstanzen durch die Variation der Basiswahrscheinlichkeit von Ansprechen unter Placebo bei gleichbleibender bedingter Wahrscheinlichkeit für Remission bei vorangegangenem Ansprechen der jeweiligen Prüfsubstanz bestimmt.

### Prüfsubstanz Venlafaxin

Abbildung 36 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Venlafaxin für das Erreichen einer Remission bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten eines Ansprechens unter Placebo. Der NHB von Venlafaxin für das Erreichen einer Remission in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

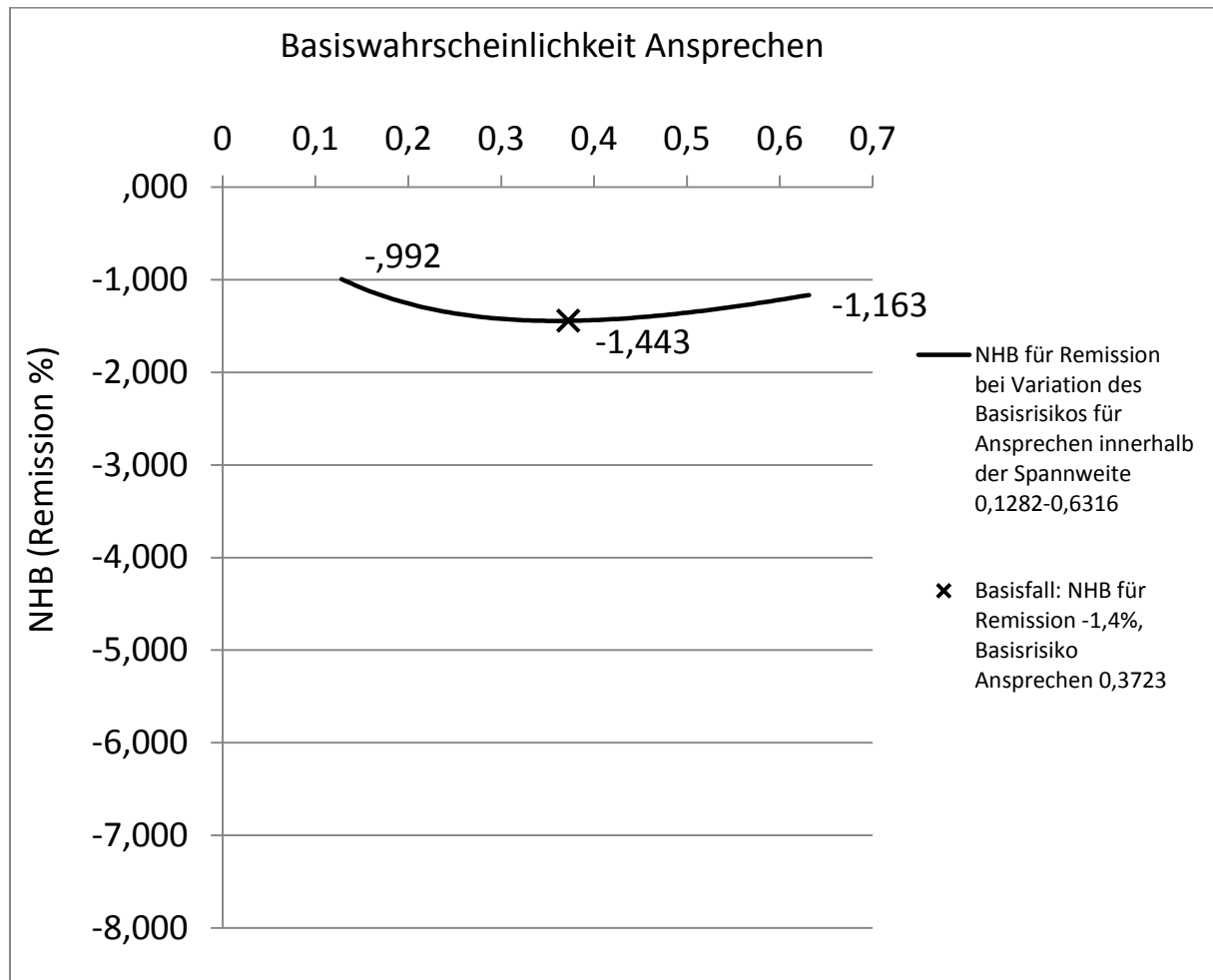


Abbildung 36: Net Health Benefit für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

### Prüfsubstanz Mirtazapin

Abbildung 37 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Mirtazapin für das Erreichen einer Remission bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit eines Ansprechens unter Placebo. Der NHB von Mirtazapin für das Erreichen einer Remission in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

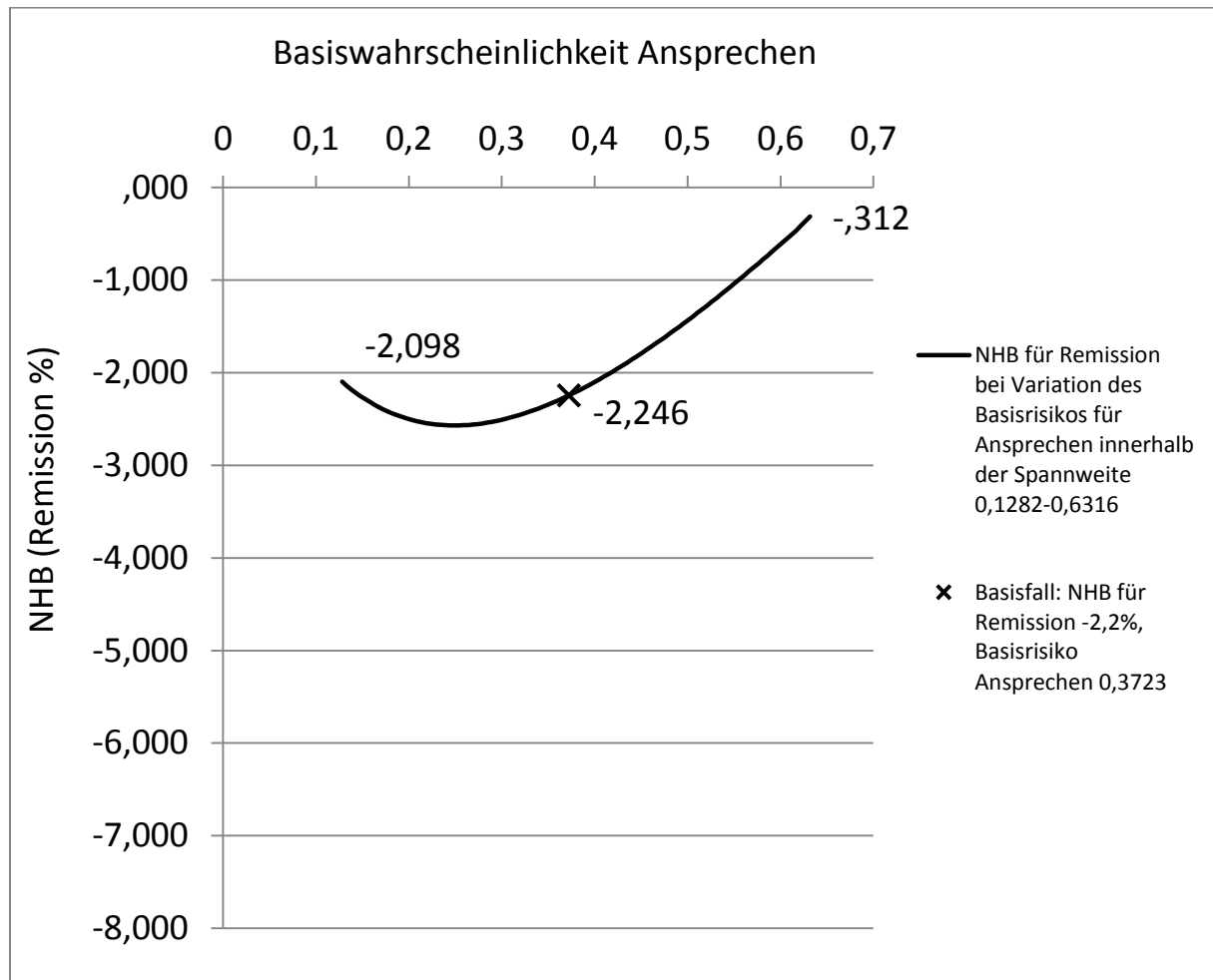


Abbildung 37: Net Health Benefit für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo



### Prüfsubstanz Bupropion

Abbildung 38 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Bupropion für das Erreichen einer Remission bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten eines Ansprechens unter Placebo. Der NHB von Bupropion für das Erreichen einer Remission in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

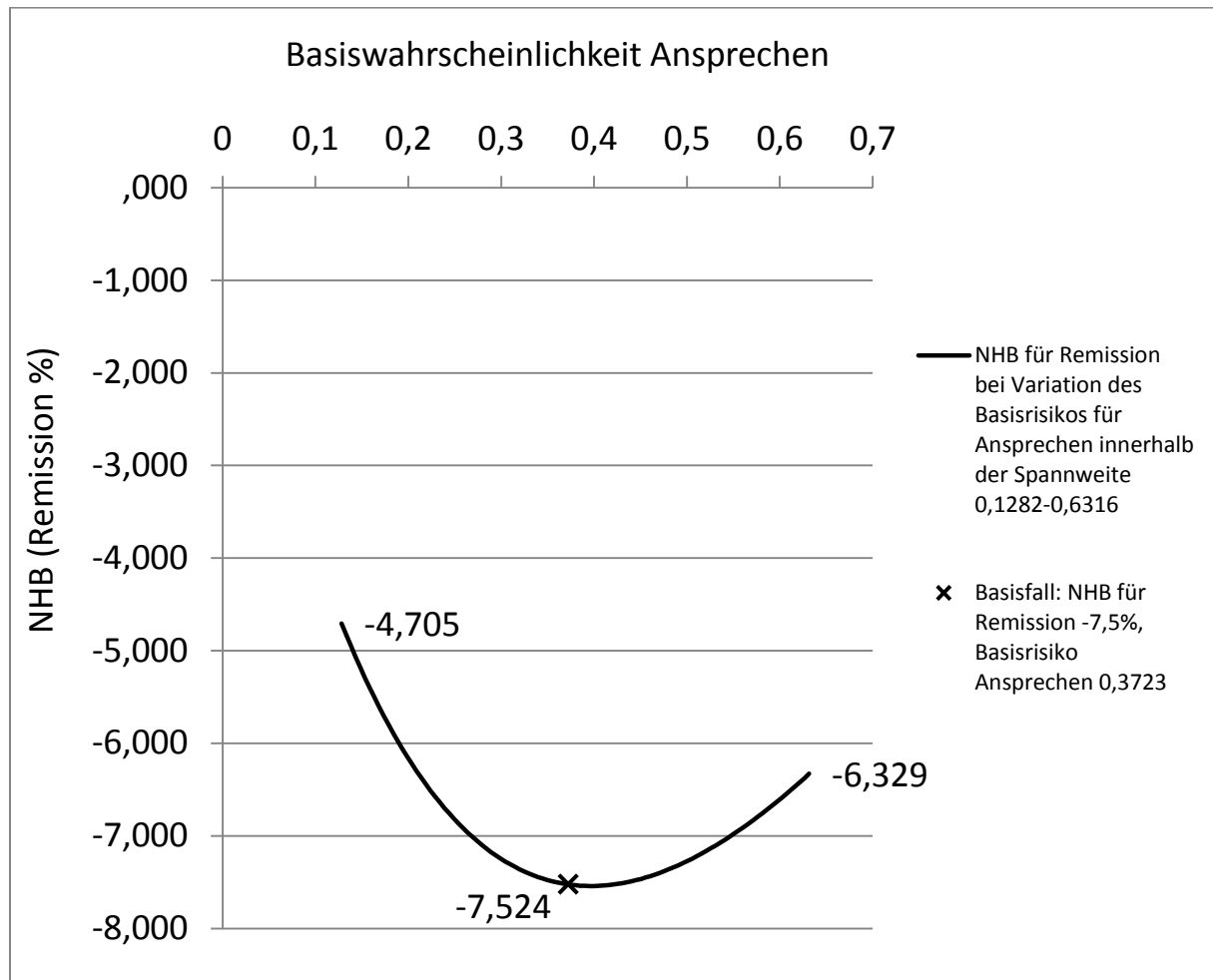


Abbildung 38: Net Health Benefit für Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

### Prüfsubstanz Duloxetin

Abbildung 39 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Duloxetin für das Erreichen einer Remission bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten eines Ansprechens unter Placebo. Der NHB von Duloxetin für das Erreichen einer Remission in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

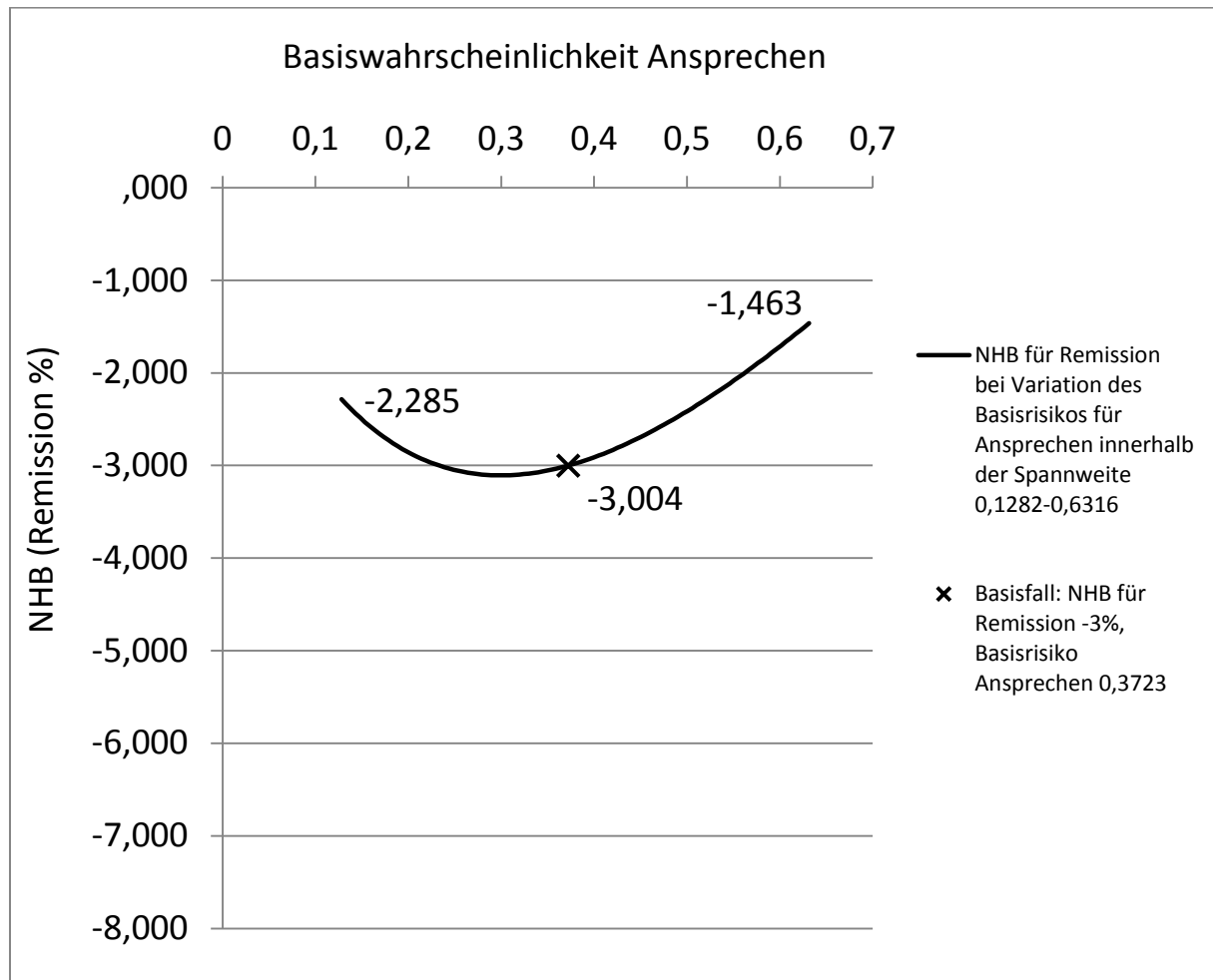


Abbildung 39: Net Health Benefit für Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

### 6.8.2.2 Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

#### Prüfsubstanz Venlafaxin

Abbildung 40 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Venlafaxin für den Endpunkt Ansprechen bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten für ein Ansprechen unter Placebo. Der NHB von Venlafaxin für den Endpunkt Ansprechen in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

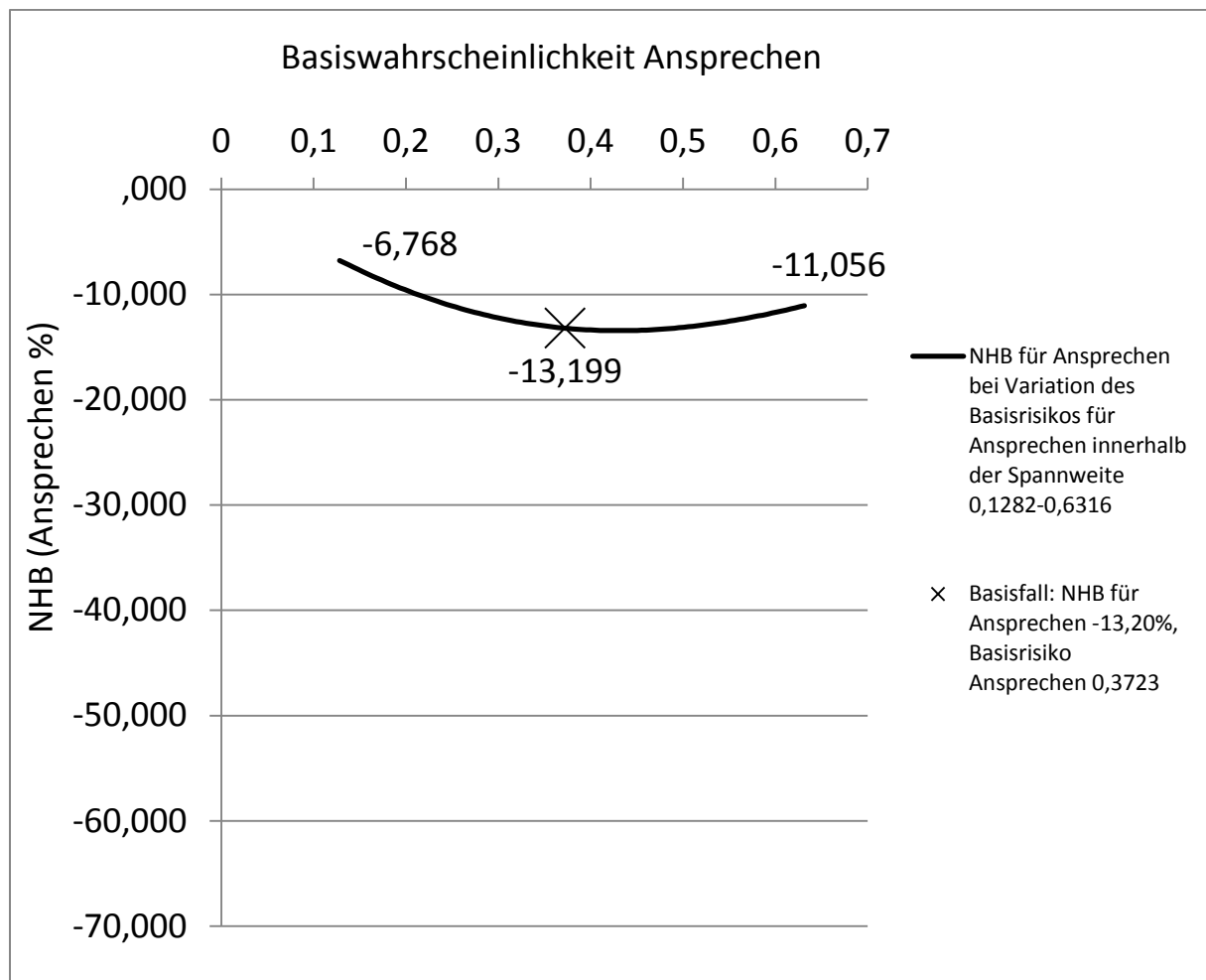


Abbildung 40: Net Health Benefit für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

### Prüfsubstanz Mirtazapin

Abbildung 41 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Mirtazapin für den Endpunkt Ansprechen bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten für ein Ansprechen unter Placebo. Der NHB von Mirtazapin für den Endpunkt Ansprechen in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

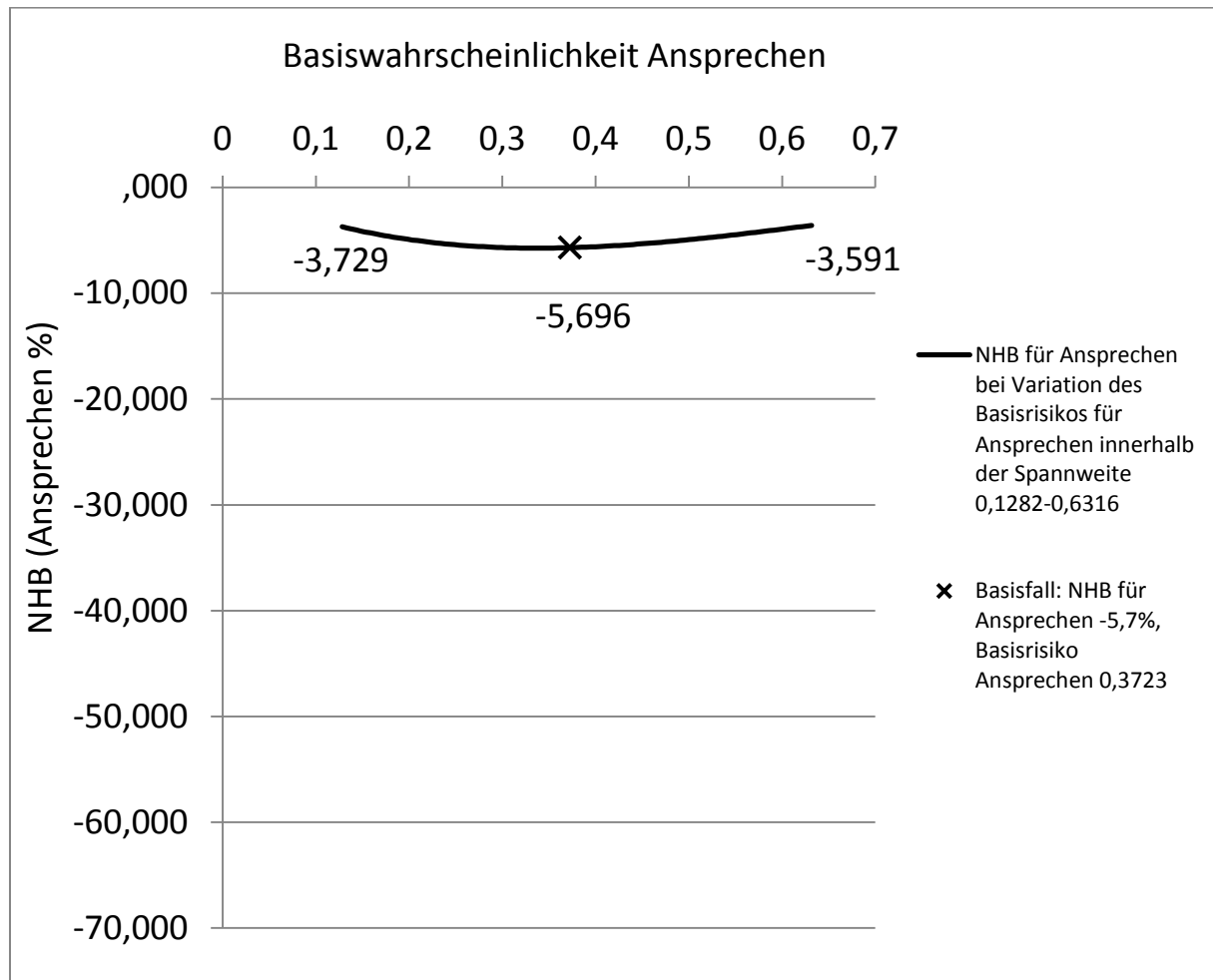


Abbildung 41: Net Health Benefit für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

### Prüfsubstanz Bupropion

Abbildung 42 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Bupropion für den Endpunkt Ansprechen bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten für ein Ansprechen unter Placebo. Der NHB von Bupropion für den Endpunkt Ansprechen in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

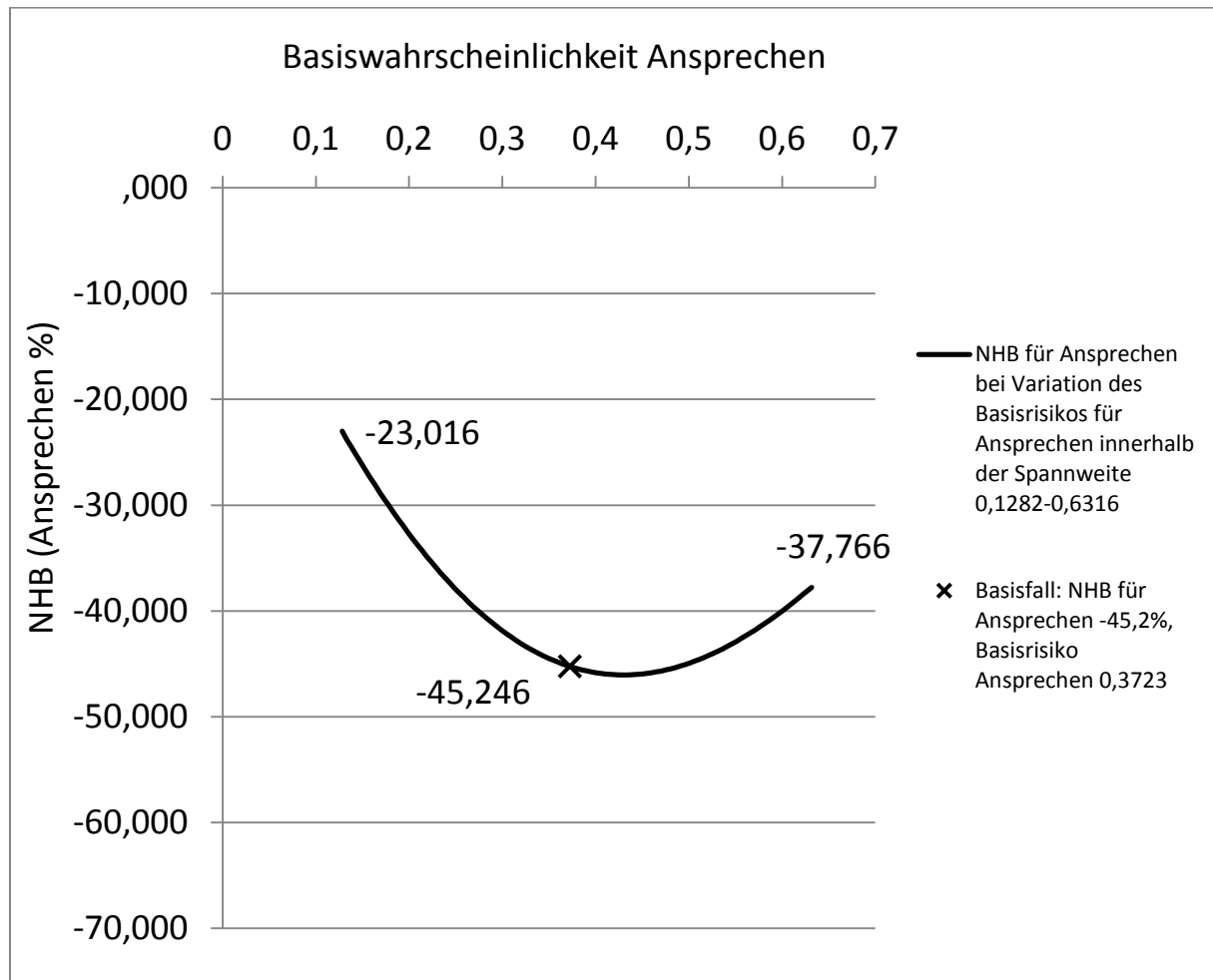


Abbildung 42: Net Health Benefit für Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

### Prüfsubstanz Duloxetin

Abbildung 43 zeigt den jeweiligen NHB der Prüfsubstanz Duloxetin für den Endpunkt Ansprechen bei unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeiten für ein Ansprechen unter Placebo. Der NHB von Duloxetin für den Endpunkt Ansprechen in der Basisfallanalyse ist mit einem Kreuz gekennzeichnet.

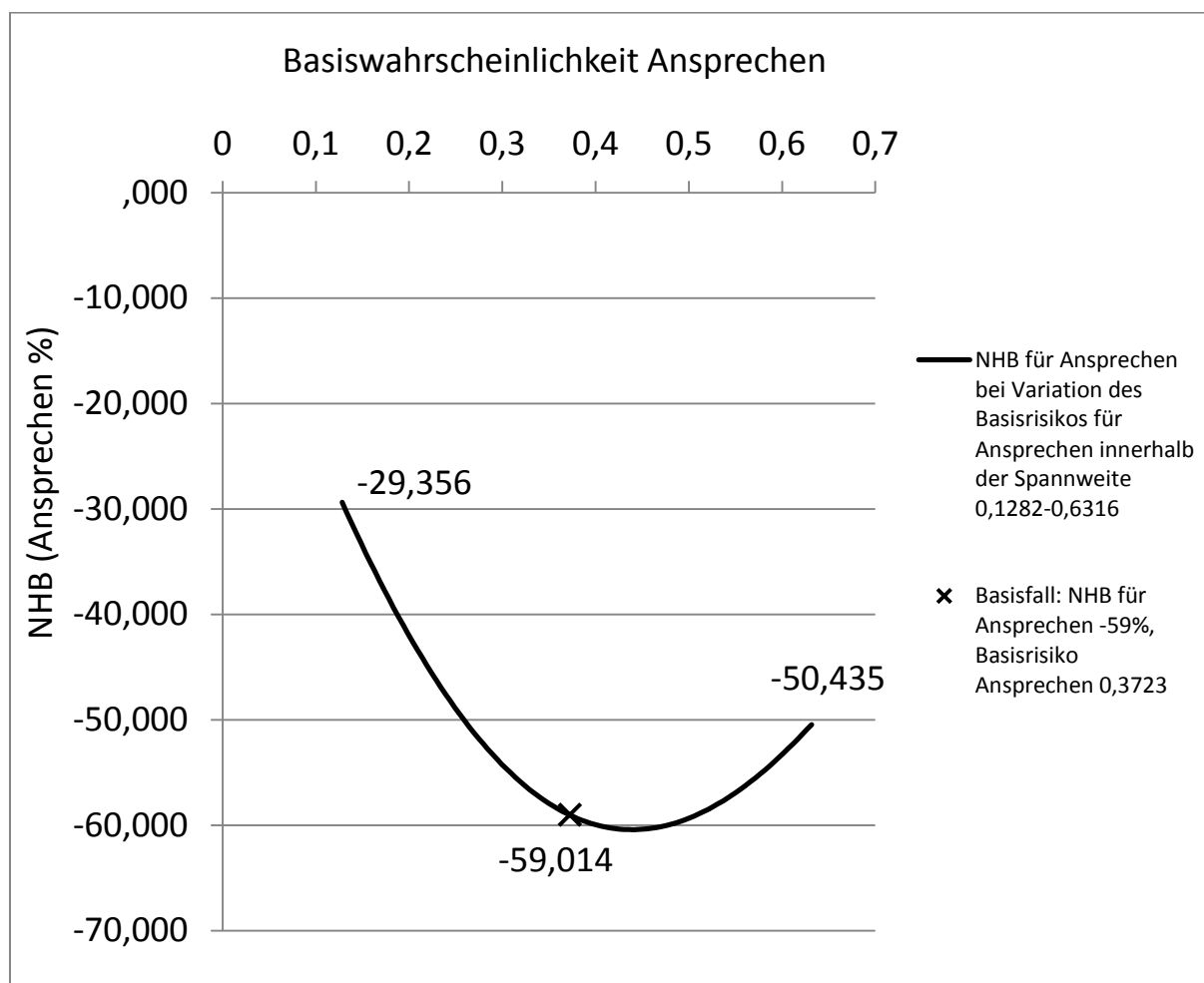


Abbildung 43: Net Health Benefit für Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei unterschiedlicher Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen unter Placebo

#### 6.8.2.3 Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“

Bei der Variation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen am QLDS-Score) unter Placebo ergaben sich keine Änderungen im NHB der Prüfsubstanzen. Dieses ist bereits aus den Tornadiagrammen der Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit der einzelnen Prüfsubstanzen ersichtlich.

#### **6.8.2.4 Zusammenfassung Einweg-Sensitivitätsanalysen zur Messung des Einflusses der verwendeten Basiswahrscheinlichkeit (Placebo) auf den Net Health Benefit**

Aus den Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Remission und Ansprechen ist eine deutliche Veränderung des NHB ablesbar, die sich auf Grundlage der unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeit ergibt, unter Placebo ein Ansprechen zu erreichen. Relativ zueinander bleiben aber Venlafaxin und Mirtazapin in den Endpunkten Remission und Ansprechen, die zur Bestimmung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises herangezogen werden, die Prüfsubstanzen mit dem höchsten NHB. Damit zeigt sich, dass sich zwar der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis abhängig von der Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen in einer Population ändern kann, aber der Nutzen von Bupropion und Duloxetin relativ zur Effizienzgrenze durchgängig wesentlich stärker kostenbereinigt werden muss.

#### **6.8.3 Szenarioanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den NHB-Erwartungswert der jeweiligen Prüfsubstanz**

Wie in Abschnitt 5.3 beschrieben, wurden die MTC Meta-Analysen, deren Ergebnisse als Effektschätzer in die Basisfallanalysen eingingen, weiterhin mit anderen A-priori-Verteilungsannahmen und auch mit einem alle Studien umfassenden Studienpool durchgeführt. In einer weiteren Szenarioanalyse wurden auch Schätzer aus den direkten Vergleichen aufgenommen. Deren Effekt auf den Erstattungspreis sollte in den vorliegenden Szenarioanalysen untersucht werden, sodass diese nur zu den Endpunkten durchgeführt wurden, für die eine Effizienzgrenze erzeugt werden konnte, d. h. Remission, Ansprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität entspricht die Szenarioanalyse 2 der Basisfallanalyse, da aus diesem Netzwerk keine Studien aufgrund von Inkonsistenz ausgeschlossen wurden. Für die Szenarioanalyse 3 wurde die Datengrundlage nicht als robust eingeschätzt, sodass die Darstellung von NHB-Werten damit für verzichtbar gehalten wurde (siehe Abschnitt 6.8.3.4).

##### **6.8.3.1 Szenarioanalyse 1: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen**

Zur Untersuchung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer auf den NHB wurden in dieser Szenarioanalyse die Effektpunktschätzer der MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf 2 alternativen A-priori-Verteilungsannahmen für die MTC Meta-Analyse verwendet. Die Effekte sind endpunktspezifisch in Tabellen in Abschnitt 5.3 dargestellt, zum Beispiel in Tabelle 15 angegeben zur Remission. Die gewählten A-priori-Verteilungen befinden sich in Anhang H für binäre Endpunkte.

Tabelle 111: Szenarioanalyse 1: Kosten, Anteil Remission und Net Health Benefit für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks unter der Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen der Effektschätzer

	Kosten (€)			Anteil Remission (%)			NHB (%)		
	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>
<b>Placebo</b>	249	249	249	28,8	28,8	28,8			
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	290	290	37,9	37,8	37,8			
<b>TZA</b>	294	294	294	42,4	41,9	42,3			
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	294	295	37,9	37,8	37,8			
<b>Agomelatin</b>	422	422	422	44,2	45,1	44,7			
<b>Mirtazapin</b>	295	295	296	40,2	40,2	39,9	-2,2	-1,7	-2,4
<b>Venlafaxin</b>	319	319	319	41,3	41,5	41,3	-1,4	-1,0	-1,4
<b>Bupropion</b>	372	372	372	36,0	36,2	36,0	-7,5	-7,7	-7,8
<b>Duloxetin</b>	408	409	409	41,0	40,9	41,2	-3,0	-3,9	-3,3

a: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativer A-priori-Verteilungsannahme, Anhang H enthält Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalyse.  
MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)



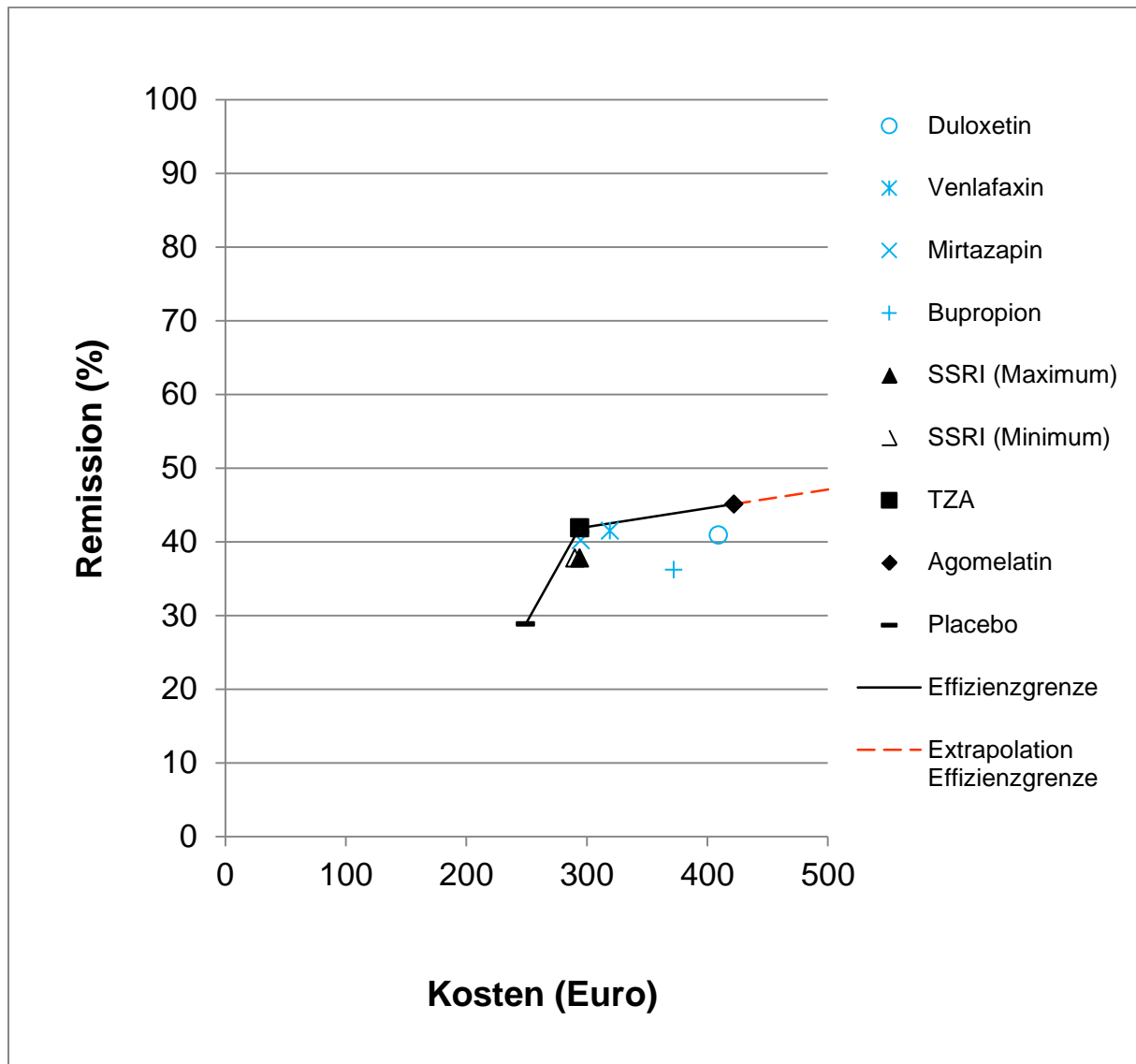


Abbildung 44: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 1

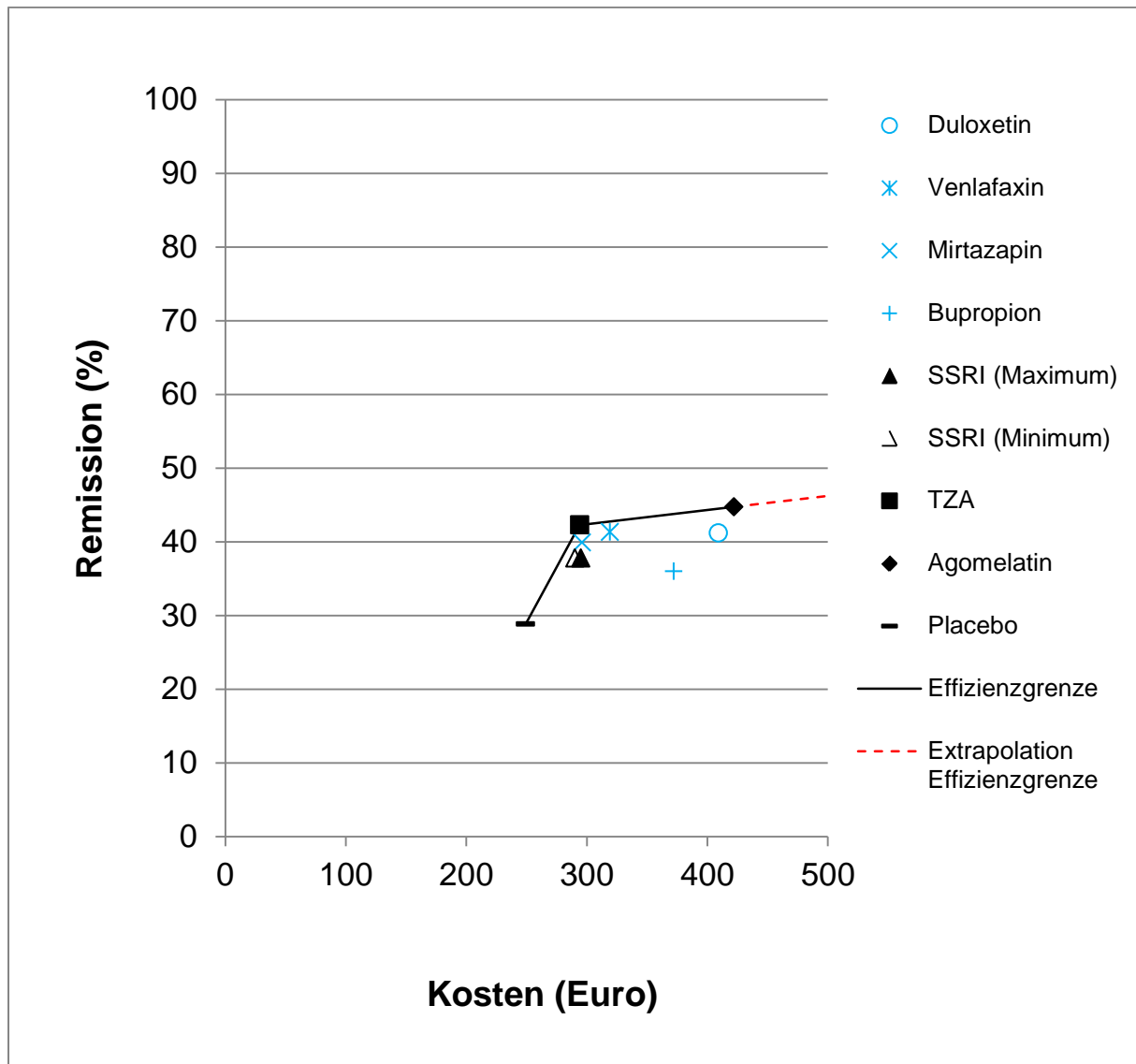


Abbildung 45: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 2

Tabelle 112: Szenarioanalyse 1: Kosten, Anteil Ansprechen und Net Health Benefit für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks unter der Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen der Effektschätzer

	Kosten (€)			Anteil Ansprechen (%)			NHB (%)		
	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>
<b>Placebo</b>	249	249	249	37,2	37,2	37,2			
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	290	290	49,0	49,0	48,7			
<b>TZA</b>	294	294	294	57,4	57,4	57,6			
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	294	295	49,0	49,0	48,7			
<b>Trazodon</b>	341	341	341	41,8	41,8	41,6			
<b>Agomelatin</b>	422	422	422	54,5	54,8	54,3			
<b>Mirtazapin</b>	295	295	296	52,2	52,3	51,6	-5,7	-5,5	-6,7
<b>Venlafaxin</b>	319	319	319	55,2	55,1	55,0	-13,2	-13,4	-13,9
<b>Bupropion</b>	372	372	372	47,3	47,1	46,9	-45,2	-45,5	-46,4
<b>Duloxetin</b>	408	409	409	49,9	49,5	49,3	-59,0	-59,6	-60,8

a: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativer A-priori-Verteilungsannahme, Anhang H enthält Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalyse.  
MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

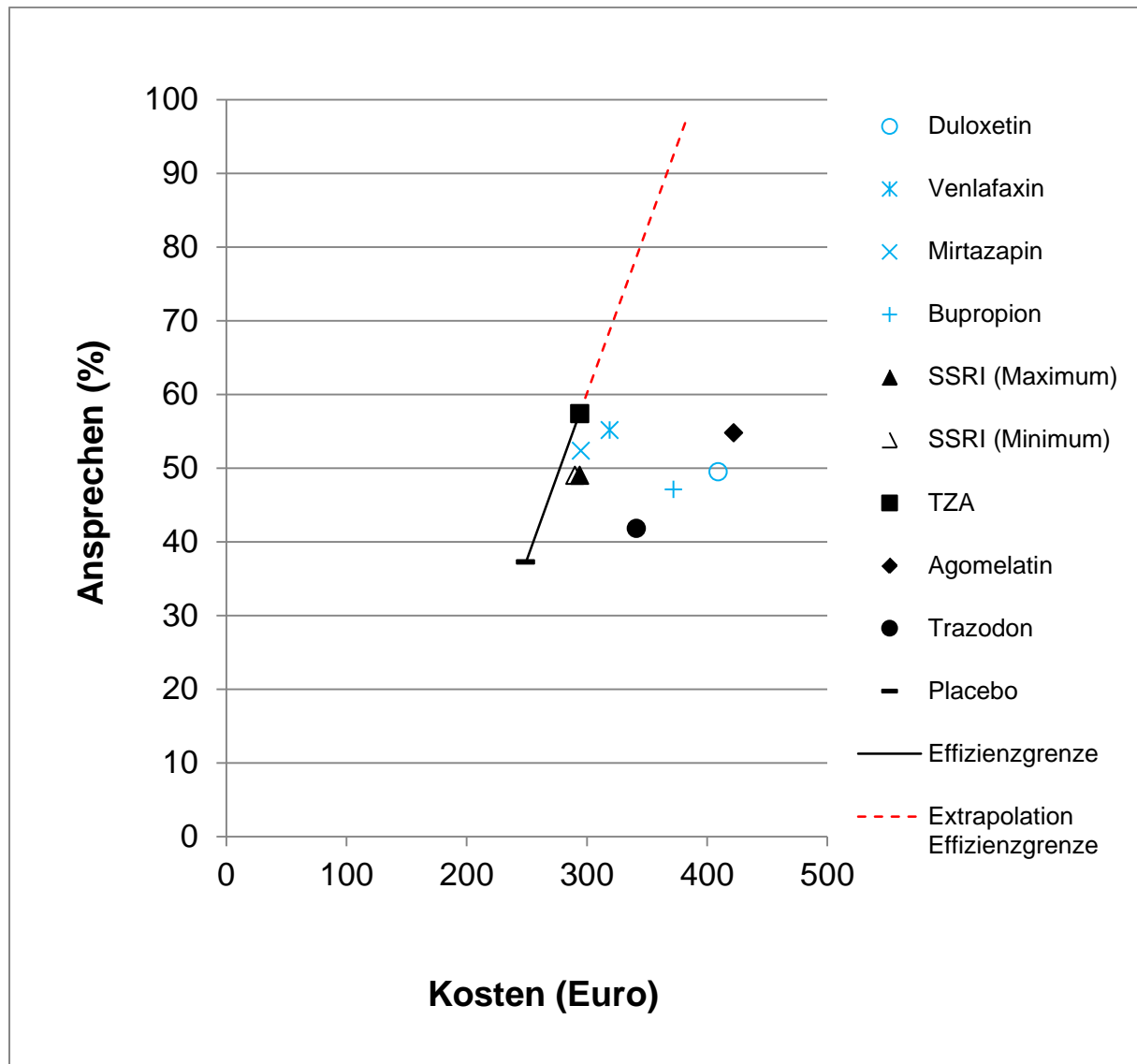


Abbildung 46: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 1

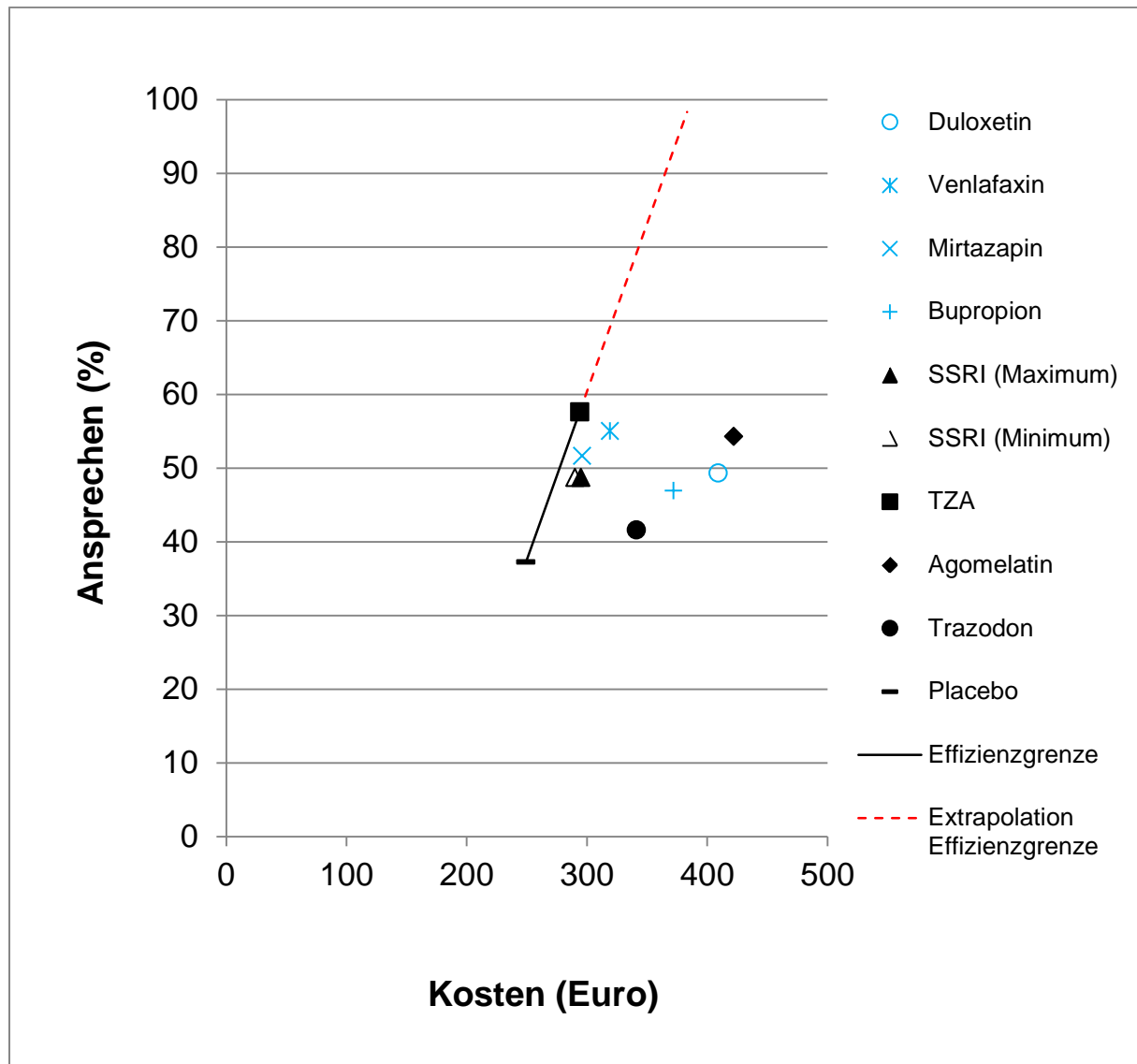


Abbildung 47: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 2

Tabelle 113: Szenarioanalyse 1: Kosten, QLDS Mittelwertdifferenz und Net Health Benefit für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen des konsistenten Netzwerks unter der Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen der Effektschätzer

	Kosten (€)			QLDS Mittelwertdifferenz			NHB (%)		
	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>	Basisfall	Set 1 <sup>a</sup>	Set 2 <sup>a</sup>
<b>Placebo</b>	249	249	249	6,45	6,45	6,45			
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	294	295	9,37	9,37	9,28			
<b>Venlafaxin</b>	319	319	319	11,07	11,03	11,15	0,15	0,10	0,38
<b>Duloxetin</b>	408	409	409	9,51	9,50	9,47	-7,21	-7,25	-6,91

a: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativer A-priori-Verteilungsannahme, Anhang I enthält Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalyse  
 QLDS Mittelwertdifferenz: Betrag der mittleren Differenz der Mittelwerte im Vergleich zu Placebo auf der QLDS-Skala nachher vs. vorher  
 MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

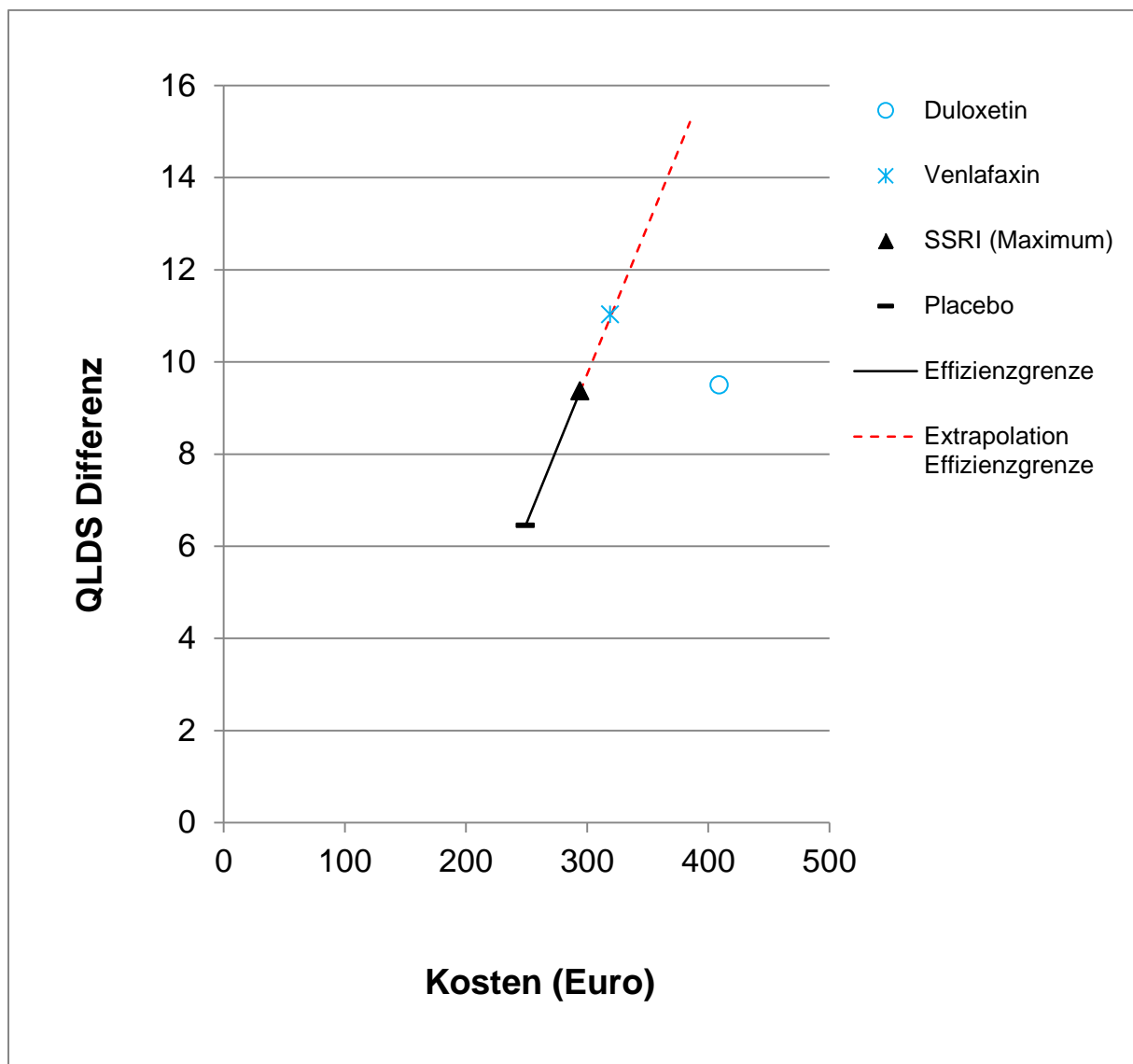


Abbildung 48: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 1

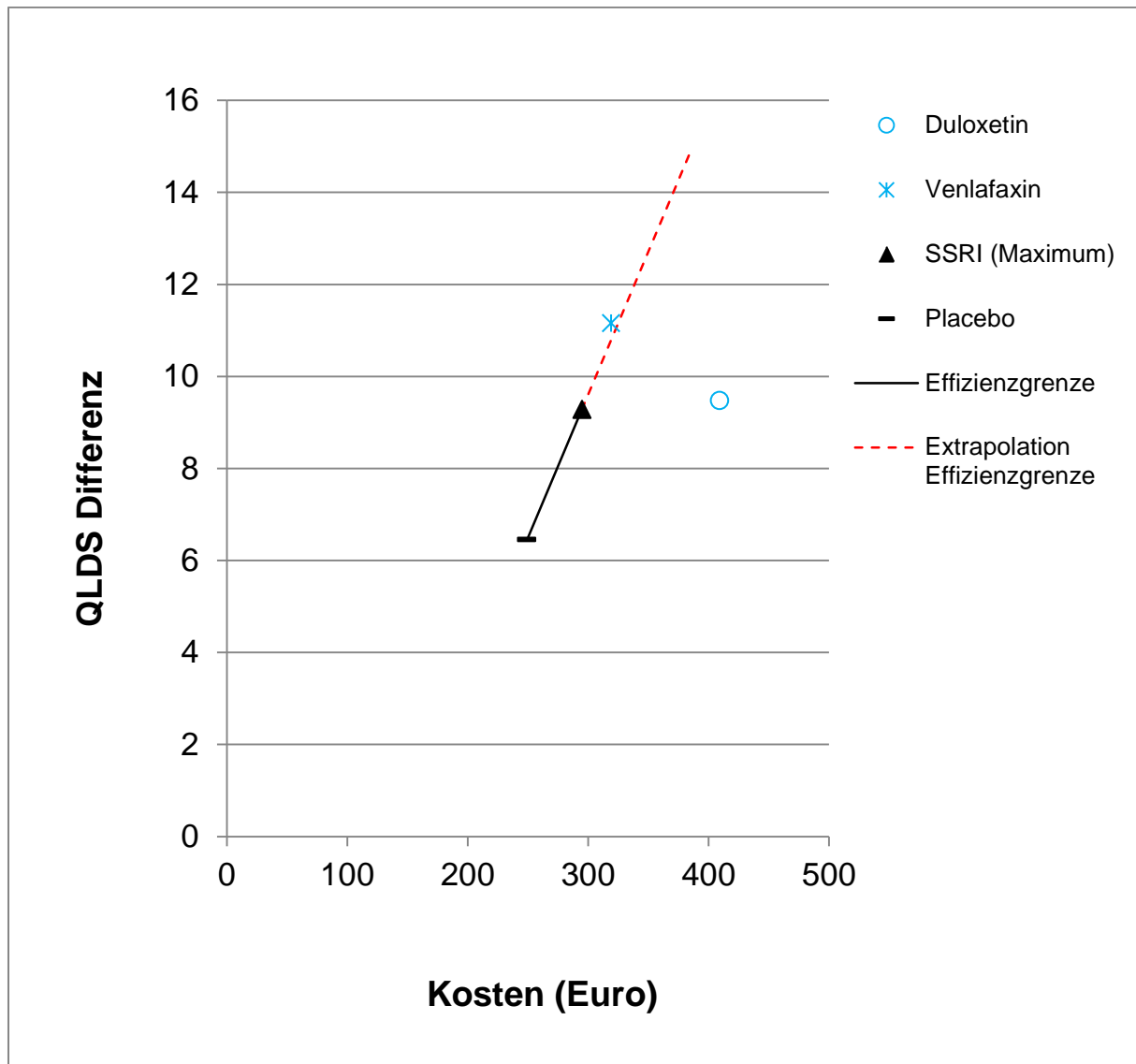


Abbildung 49: Szenarioanalyse 1: Effizienzgrenze für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen des konsistenten Netzwerks basierend auf der A-priori-Verteilungsannahme von Set 2



Tabelle 114: Basispreis und zusatznutzenbereinigte Erstattungspreisebeträge für die Endpunkte Remission und Ansprechen aus der Szenarioanalyse 1: MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	Endpunkt Remission				Endpunkt Ansprechen			
		EP Basisfallanalyse (€)	EP IQR PSA (€)	Set 1 (€)	Set 2 (€)	EP Basisfallanalyse (€)	EP IQR PSA (€)	Set 1 (€)	Set 2 (€)
<b>Bupropion</b>	104,88	2,93	0–10,32	4,39	2,82	1,48	0–8,29	0,97	0,14
<b>Duloxetin</b>	241,18	30,66	22,94–69,66	32,15	31,17	9,30	0,35–21,95	6,94	5,49
<b>Mirtazapin</b>	46,46	31,66	20,68–44,90	34,60	29,70	24,28	14,29–35,96	25,04	20,66
<b>Venlafaxin</b>	92,57	42,99	35,33–83,04	46,65	43,15	40,91	31,22–54,25	40,26	38,70

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, MTC: Mixed Treatment Comparison, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

Die sich aus der Szenarioanalyse 1 ergebenden zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind in Tabelle 114 gelistet. Inwieweit diese Abweichungen von den in der Basisfallanalysen sich ergebenden Erstattungspreisen relevant sind, wird im Zusammenhang mit den Ergebnissen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse diskutiert.

### 6.8.3.2 Szenarioanalyse 2: MTC-Ergebnisse basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool

Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden die MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks denen aus dem Netzwerk basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool gegenübergestellt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich keine Inkonsistenz in der MTC Meta-Analyse, sodass die Basisfallanalyse bereits Effektschätzer aus dem Netzwerk basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool enthielt. Für diesen Endpunkt wurde daher keine Szenarioanalyse 2 durchgeführt.

Tabelle 115: Szenarioanalyse 2: Kosten, Anteil Remission und Net Health Benefit für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen basierend auf dem gesamten Studienpool

	Kosten (€)		Anteil Remission (%)		NHB (%)	
	Konsistent	Alle	Konsistent	Alle	Konsistent	Alle
<b>Placebo</b>	249	249	28,8	28,8		
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	290	37,9	39,3		
<b>TZA</b>	294	296	42,4	43,2		
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	293	37,9	39,3		
<b>Agomelatin</b>	422	422	44,2	45,0		
<b>Mirtazapin</b>	295	294	40,2	41,0	-2,2	-1,6
<b>Venlafaxin</b>	319	319	41,3	42,0	-1,4	-1,5
<b>Bupropion</b>	372	372	36,0	35,8	-7,5	-8,5
<b>Duloxetin</b>	408	408	41,0	42,8	-3,0	-2,0

Konsistent: Verwendung von MTC-Ergebnissen berechnet auf Basis von Studien mit konsistenten Ergebnissen  
Alle: Verwendung von MTC-Ergebnissen berechnet auf Basis aller ausgewählten Studien  
MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

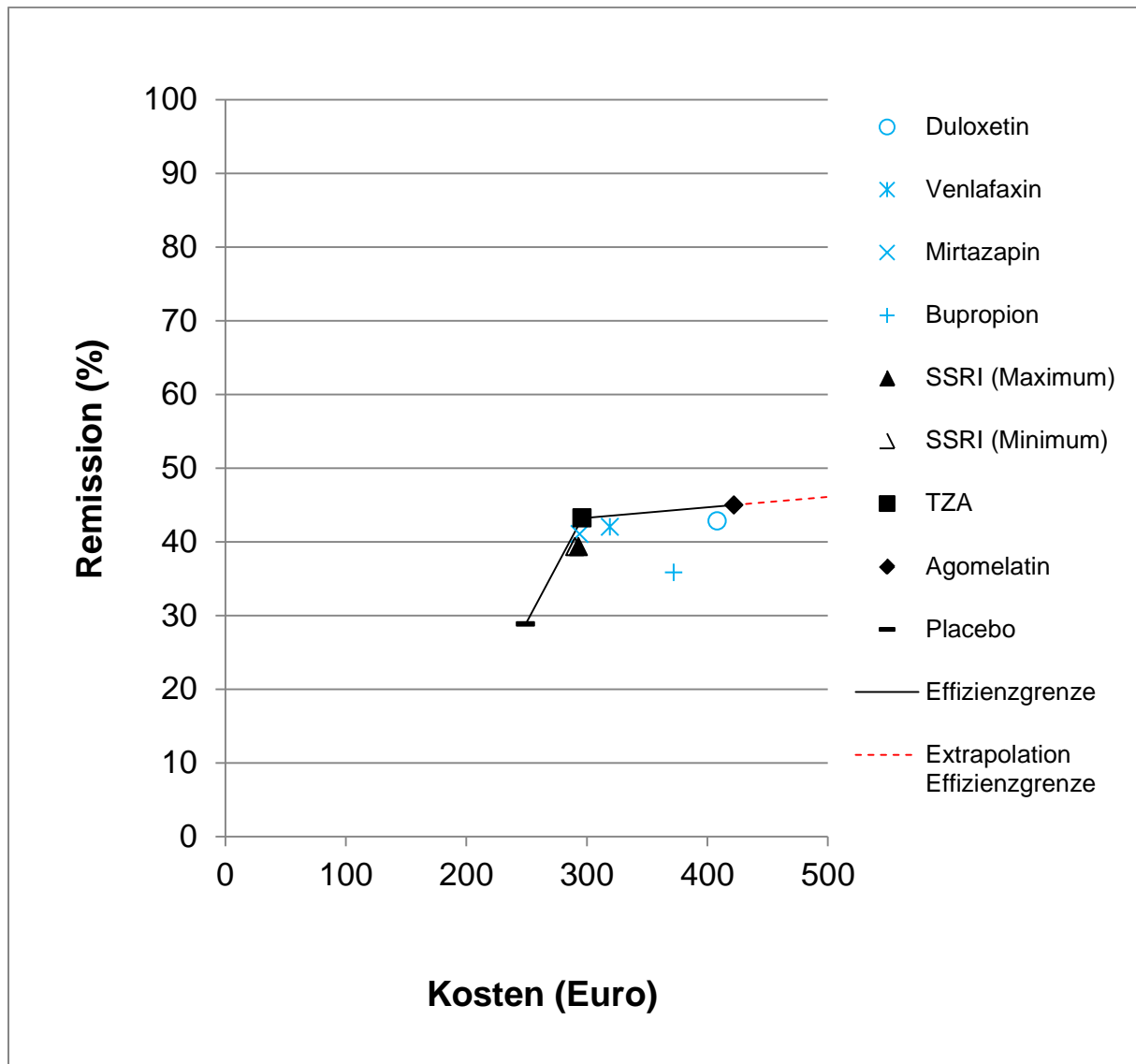


Abbildung 50: Szenarioanalyse 2: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen basierend auf dem gesamten Studienpool

Tabelle 116: Szenarioanalyse 2: Kosten, Anteil Ansprechen und Net Health Benefit für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung der Ergebnisse der MTC Meta-Analysen basierend auf dem gesamten Studienpool

	Kosten (€)		Anteil Ansprechen (%)		NHB (%)	
	Konsistent	Alle	Konsistent	Alle	Konsistent	Alle
<b>Placebo</b>	249	249	37,2	37,2		
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	290	49,0	50,4		
<b>TZA</b>	294	296	57,4	55,0		
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	293	49,0	50,4		
<b>Trazodon</b>	341	342	41,8	41,0		
<b>Agomelatin</b>	422	422	54,5	55,0		
<b>Mirtazapin</b>	295	294	52,2	53,5	-5,7	-0,8
<b>Venlafaxin</b>	319	319	55,2	55,0	-13,2	-8,6
<b>Bupropion</b>	372	372	47,3	46,8	-45,2	-37,2
<b>Duloxetin</b>	408	408	49,9	51,8	-59,0	-45,6

Konsistent: Verwendung von MTC-Ergebnissen berechnet auf Basis von Studien mit konsistenten Ergebnissen  
Alle: Verwendung von MTC-Ergebnissen berechnet auf Basis aller ausgewählten Studien  
MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

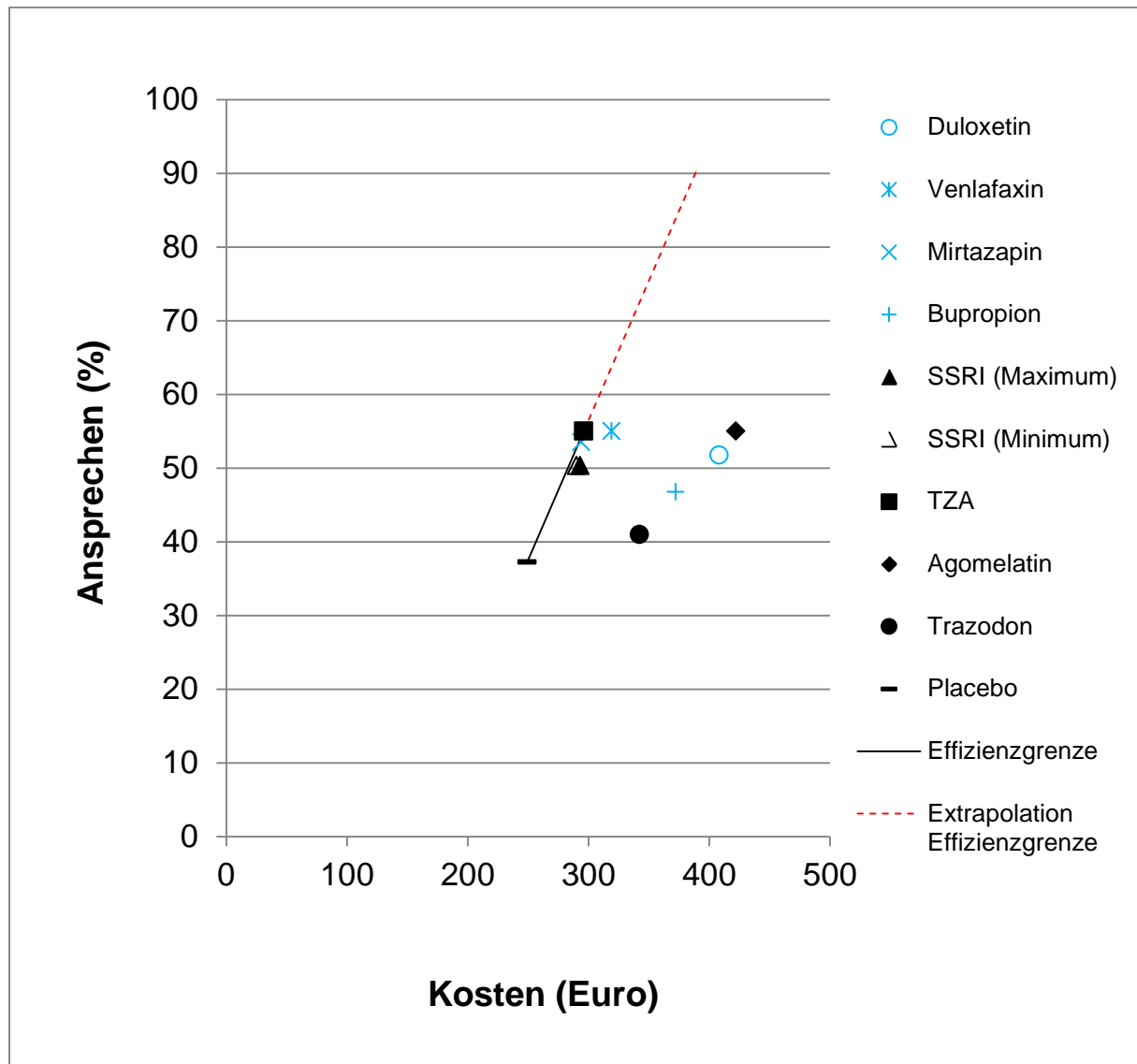


Abbildung 51: Szenarioanalyse 2: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von MTC-Ergebnissen basierend auf dem gesamten Studienpool

Tabelle 117: Basispreis und zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise für die Endpunkte Remission und Ansprechen aus der Szenarioanalyse 2: MTC-Ergebnisse basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	Endpunkt Remission			Endpunkt Ansprechen		
		EP Basisfallanalyse (€)	EP IQR PSA (€)	Netzwerk alle Studien (€)	EP Basisfallanalyse (€)	EP IQR PSA (€)	Netzwerk alle Studien (€)
<b>Bupropion</b>	104,88	2,93	0–10,32	1,50	1,48	0–8,29	3,82
<b>Duloxetin</b>	241,18	30,66	22,94–69,66	44,01	9,30	0,35–21,95	31,44
<b>Mirtazapin</b>	46,46	31,66	20,68–44,90	37,38	24,28	14,29–35,96	42,86
<b>Venlafaxin</b>	92,57	42,99	35,33–83,04	46,09	40,91	31,22–54,25	52,94

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, MTC: Mixed Treatment Comparison, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

Die sich aus der Szenarioanalyse 2 ergebenden zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind in Tabelle 117 gelistet. Inwieweit diese Abweichungen von den in der Basisfallanalysen sich ergebenden Erstattungspreisen relevant sind, wird im Zusammenhang mit den Ergebnissen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse diskutiert.

**6.8.3.3 Szenarioanalyse 3: Ergebnisse basierend auf direkten Vergleichen**

Zur weiteren Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden die MTC-Ergebnisse des konsistenten Netzwerks durch Effektschätzer aus direkten Vergleichen ersetzt.

Tabelle 118: Szenarioanalyse 3: Kosten und Anteil Remission für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

	Kosten (€)		Anteil Remission (%)	
	MTC	direkt	MTC	direkt
<b>Placebo</b>	249	249	28,8	28,8
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	292	37,9	36,7
<b>TZA</b>	294	304	42,4	42,3
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	296	37,9	36,7
<b>Agomelatin</b>	422	425	44,2	39,8
<b>Mirtazapin</b>	295	296	40,2	34,8
<b>Venlafaxin</b>	319	318	41,3	44,4
<b>Bupropion</b>	372	372	36,0	37,1
<b>Duloxetin</b>	408	407	41,0	43,6

MTC: Ergebnisse basierend auf der MTC Meta-Analyse mit Studien mit konsistenten Ergebnissen  
 direkt: Ergebnisse basierend auf direkt vergleichenden Studienergebnissen  
 MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

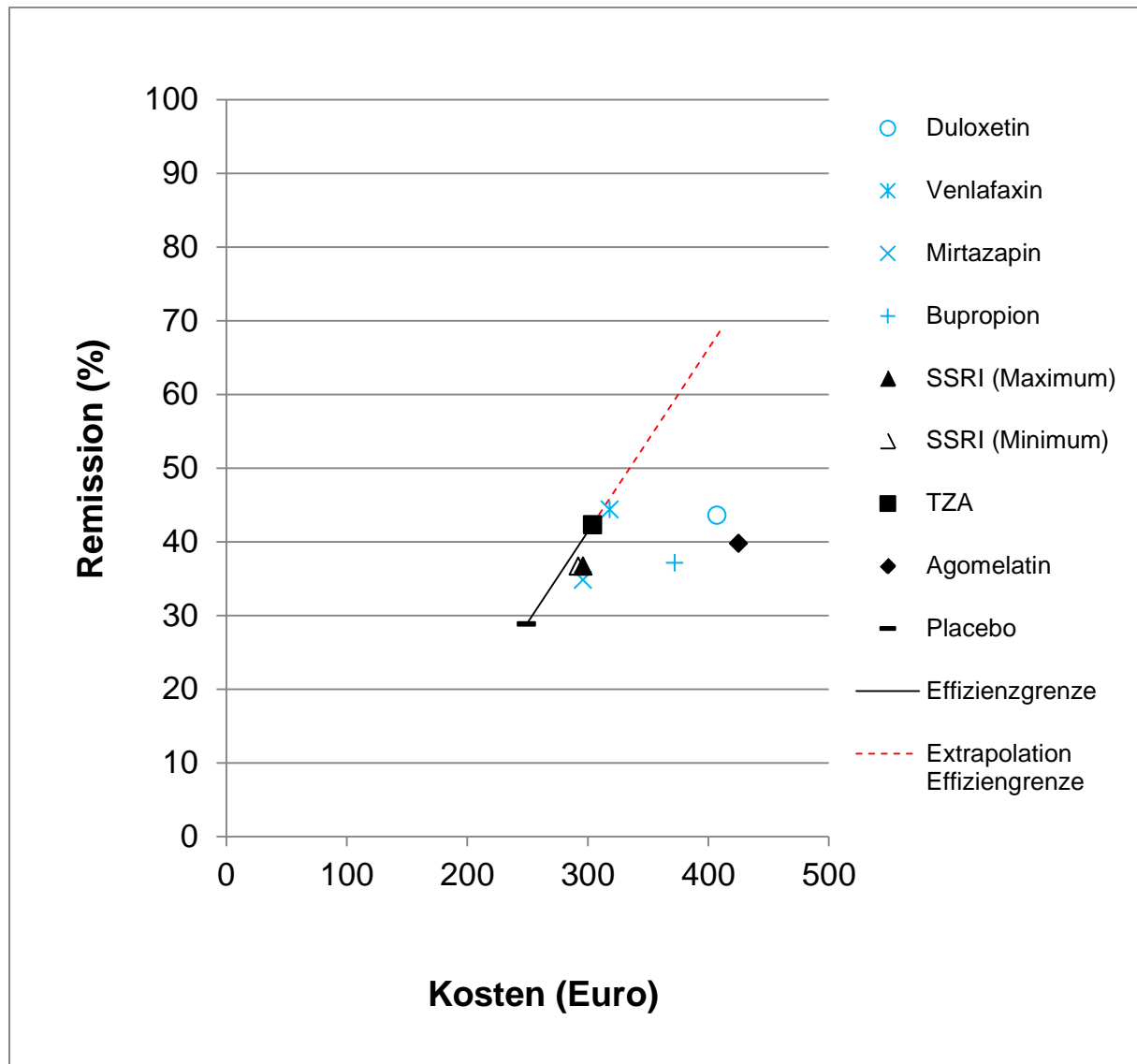


Abbildung 52: Szenarioanalyse 3: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

Placebo wird mit einer Remissionsrate von 28,8 % und durchschnittlichen Kosten von 249 € als Ursprung der Effizienzgrenze angesetzt (siehe Abbildung 52 und auch Abbildung 16). Die Effizienzgrenze wird durch Placebo und TZA gebildet. Gegenüber der Basisfallanalyse (siehe Abbildung 16) liegt Agomelatin nicht auf der Effizienzgrenze, da dessen direkter Schätzer für Remission niedriger ist. Weiterhin hat sich die Lage der Prüfsubstanzen zur Effizienzgrenze verändert. Die Veränderung der Lage der Effizienzgrenze in der Szenarioanalyse 3 gegenüber der Basisfallanalyse führt zu der Aussage, dass Mirtazapin, Bupropion und Duloxetin ihre Preise noch mehr senken müssten.

Diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren. Ihre Ursachen werden im Zusammenhang mit der Datenlage für die einzelnen Wirkstoffe auf der Nutzenseite unten diskutiert (siehe Abschnitt 6.8.3.4).



Tabelle 119: Szenarioanalyse 3: Kosten und Anteil Ansprechen für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

	Kosten (€)		Anteil Ansprechen (%)	
	MTC	direkt	MTC	direkt
<b>Placebo</b>	249	249	37,2	37,2
<b>SSRI (Minimum)</b>	290	292	49,0	48,1
<b>TZA</b>	294	304	57,4	44,7
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	296	49,0	48,1
<b>Trazodon</b>	341	341	41,8	42,0
<b>Agomelatin</b>	422	425	54,5	50,5
<b>Mirtazapin</b>	295	296	52,2	52,6
<b>Venlafaxin</b>	319	318	55,2	56,1
<b>Bupropion</b>	372	372	47,3	46,8
<b>Duloxetin</b>	408	407	49,9	54,1

MTC: Ergebnisse basierend auf der MTC Meta-Analyse mit Studien mit konsistenten Ergebnissen  
direkt: Ergebnisse basierend auf direkt vergleichenden Studienergebnissen  
MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

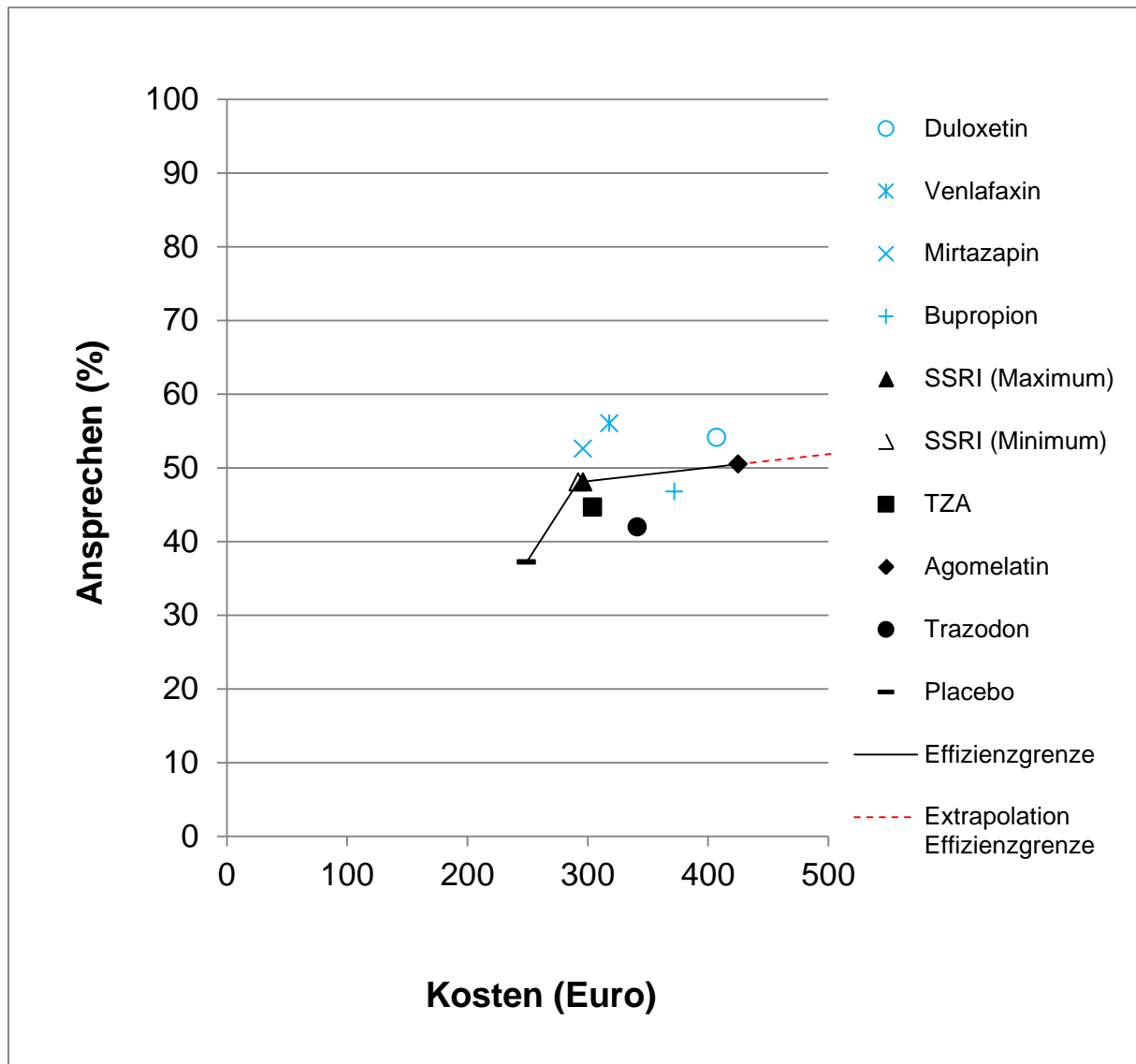


Abbildung 53: Szenarioanalyse 3: Effizienzgrenze für den Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

Placebo wird mit einem Ansprechen von 37,2 % und durchschnittlichen Kosten von 249 € als Ursprung der Effizienzgrenze angesetzt (siehe Abbildung 53 und Abbildung 17). Die Effizienzgrenze wird durch Placebo, SSRI (Minimum) und Agomelatin gebildet. Gegenüber der Basisfallanalyse (siehe Abbildung 17) liegt TZA nicht auf der Effizienzgrenze, da der direkte Schätzer niedriger liegt. Weiterhin hat sich die Lage der Prüfsubstanzen zur Effizienzgrenze verändert. Der Erstattungspreis für Mirtazapin, Venlafaxin und Duloxetin könnte damit über dem derzeitigen Basispreis liegen. Für Bupropion bliebe es bei einer deutlichen Senkung des aktuellen Basispreises.

Diese Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren. Ihre Ursachen werden im Zusammenhang mit der Datenlage für die einzelnen Wirkstoffe auf der Nutzenseite unten diskutiert (siehe Abschnitt 6.8.3.4).

Tabelle 120: Szenarioanalyse 3: Kosten und QLDS Mittelwertdifferenz für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

	Kosten (€)		QLDS Mittelwertdifferenz	
	MTC	direkt	MTC	direkt
<b>Placebo</b>	249	249	6,5	6,5
<b>SSRI (Maximum)</b>	294	294	9,4	9,1
<b>Duloxetin</b>	408	407	9,5	9,5
MTC: Ergebnisse basierend auf der MTC Meta-Analyse mit Studien mit konsistenten Ergebnissen direkt: Ergebnisse basierend auf direkt vergleichenden Studienergebnissen QLDS Mittelwertdifferenz: Betrag der mittleren Differenz der Mittelwerte im Vergleich zu Placebo auf der QLDS-Skala nachher vs. vorher MTC: Mixed Treatment Comparison, NHB: Net Health Benefit, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer				

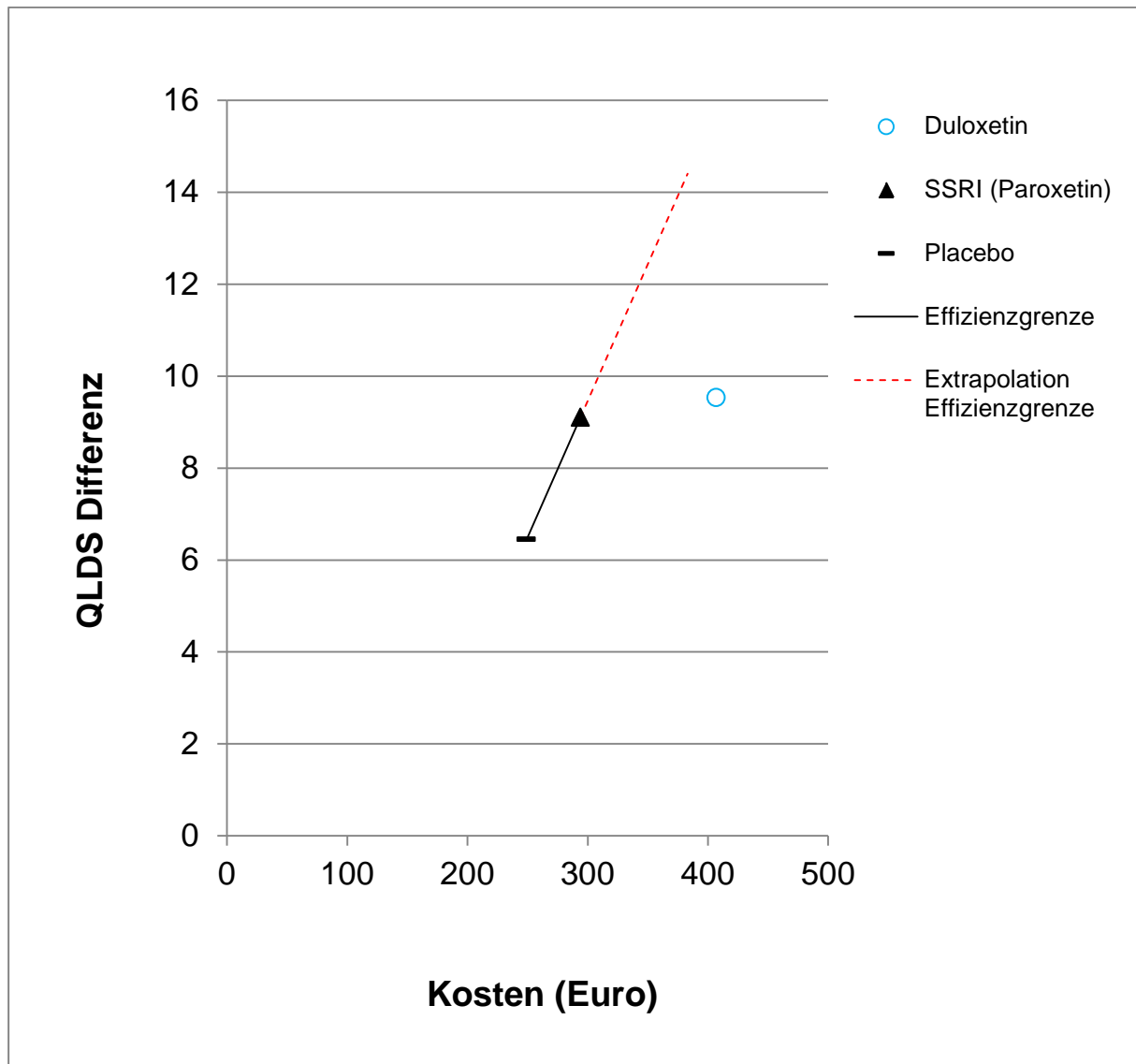


Abbildung 54: Szenarioanalyse 3: Effizienzgrenze für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeithorizont“ bei Verwendung von Effektschätzern aus direkten Vergleichen

#### 6.8.3.4 Zusammenfassung Szenarioanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Auswahl der Effektschätzer aus der Nutzenbewertung auf den NHB-Erwartungswert der jeweiligen Prüfsubstanz

In der Szenarioanalyse 1, in der anhand von Set 1 und Set 2 zwei von der Basisfallanalyse abweichende A-priori-Verteilungen aus den MTC Meta-Analysen für die Endpunkte Remission, Ansprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) auf ihre Wirkung auf den NHB und damit den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis untersucht wurden, zeigt sich, dass die Werte für den NHB wenig von der Basisfallanalyse abweichen. Im Endpunkt Remission zeigen sich für Venlafaxin und Mirtazapin leicht höhere NHB-Werte für Set 1, für Set 2 leicht niedrigere. Für Bupropion und Duloxetin ergeben sich im Endpunkt Remission

für beide Sets leicht niedrigere NHB-Werte. Im Endpunkt Ansprechen verhalten sich alle Prüfsubstanzen gleichgerichtet, sodass sich mit einer Ausnahme für Mirtazapin im Set 1 leicht niedrigere NHB-Werte für die Sets 1 und 2 ergeben. Auch die NHB-Werte für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), der nicht zur Bestimmung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises herangezogen wird, da nur Werte für die Prüfsubstanzen Venlafaxin und Duloxetin geliefert werden, weichen nicht wesentlich von den Ergebnissen der Basisfallanalyse ab. Insgesamt zeigt die Verwendung von Effektschätzern aus den MTC Meta-Analysen mit einer anderen A-priori-Verteilung keinen wesentlichen Einfluss auf die Effizienzgrenze und den NHB der Prüfsubstanzen.

Für die Szenarioanalyse 2, in der die Effektschätzer der MTC Meta-Analyse aus dem gesamten Studienpool vor Konsistenzprüfung des Netzwerks eingesetzt wurden, konnte ebenfalls kein großer Einfluss auf die Werte des NHB der Prüfsubstanzen ermittelt werden.

In der Szenarioanalyse 3 mit den Effektschätzern aus den direkten Vergleichen ändert sich die Lage der Effizienzgrenze gegenüber der Basisfallanalyse in den Endpunkten Remission und Ansprechen (siehe Abbildung 16 vs. Abbildung 52 für Remission und Abbildung 17 vs. Abbildung 53 für Ansprechen) sehr deutlich. Die Veränderung des Ergebnisses der Basisfallanalysen in den Endpunkten Remission und Ansprechen weicht damit von den Ergebnissen der anderen Szenarioanalysen ab. Diese Veränderung muss aber im Kontext der Datenlage gesehen werden. Zuvörderst ist die Datenbasis, die in die direkten Vergleiche eingeht, wesentlich geringer. Für den Endpunkt Remission liegt der Schätzer für Agomelatin (OR 1,63 [0,97; 2,74]) aus den beiden in den direkten Vergleich einbezogenen Studien gegenüber Placebo deutlich niedriger als in der MTC Meta-Analyse (OR 1,96 [1,31; 2,78]). Für den Endpunkt Ansprechen liegt der Effektschätzer von TZA gegenüber Placebo aus dem direkten Vergleich (OR 1,36 [0,90; 2,07]) deutlich niedriger als der Schätzer aus dem indirekten Vergleich (OR 2,27 [1,76; 2,88]). Im Abgleich mit einem Review von Arroll et al. aus dem Jahr 2009 zeigt sich jedoch für das Ansprechen eine deutliche Überlegenheit von TZA gegenüber Placebo [152]. In diesem Cochrane Review wurde auf Basis von 8 Studien in einem Modell mit festen Effekten ein RR von 1,24 [1,11; 1,38] für TZA vs. Placebo im Endpunkt Ansprechen errechnet. Eine Nachberechnung entsprechend den Methoden des IQWiG in einem Modell mit zufälligen Effekten ergab ein OR von 1,74 [1,24; 2,44]. Dieses Ergebnis auf Basis der Arbeit von Arroll et al. stimmt mit dem MTC-Hauptergebnis überein, das ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit der TZA über Placebo ergab. Die Ergebnisse dieses systematischen Reviews stützen also die Ergebnisse der MTC Meta-Analyse. Daraus folgt, dass weitere Analysen auf Basis der direkten Vergleiche, zum Beispiel die Berechnung von zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen, nicht sinnvoll sind.

#### **6.8.4 Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen**

Da probabilistische Sensitivitätsanalysen das gesamte Ausmaß der Unsicherheit eines Ergebnisses aufzeigen sollen, wurden sie für die Endpunkte Remission und Ansprechen durchgeführt, für die eine Effizienzgrenze ermittelt und ein zusatznutzenbereinigter

Erstattungspreis berechnet werden konnte. Weiterhin wurden auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

In den folgenden Abschnitten werden die probabilistischen Sensitivitätsanalysen zu den verschiedenen Endpunkten dargestellt. Wenn in der Darstellung der NHB-Interquartilsregion Knicke auftreten, deutet dies darauf hin, dass die entsprechenden Werte in einem anderen Segment der Effizienzgrenze mit anderer Steigung liegen.

Aus den probabilistischen Sensitivitätsanalysen wurden die Angaben für die untere und obere Quartilsgrenze für die Erstattungspreise errechnet.

#### 6.8.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

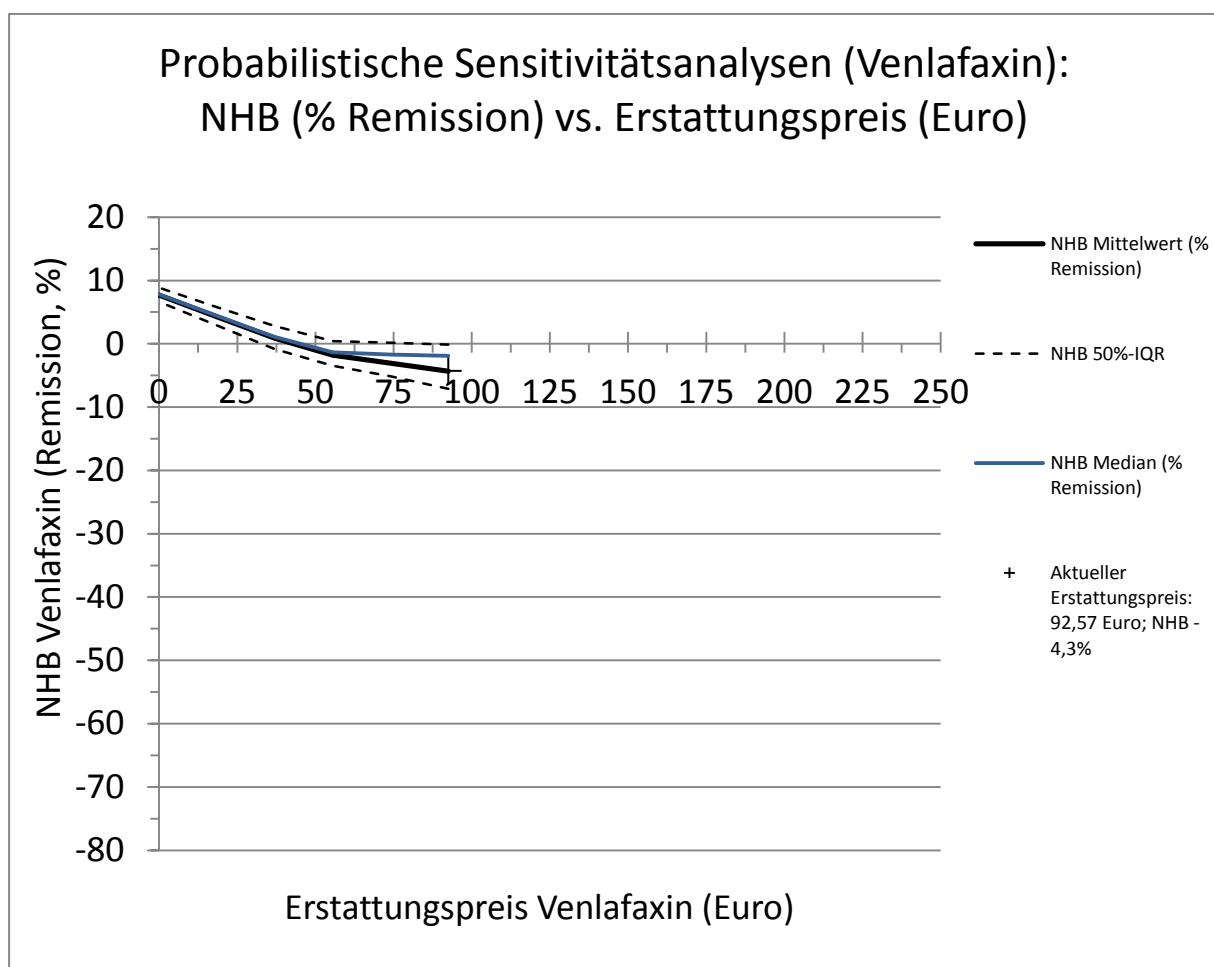


Abbildung 55: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim NHB = 0, also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 35,33 und 83,04 € (vgl. Abbildung 55). Mehr als 75 % der Durchläufe ergeben einen

zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

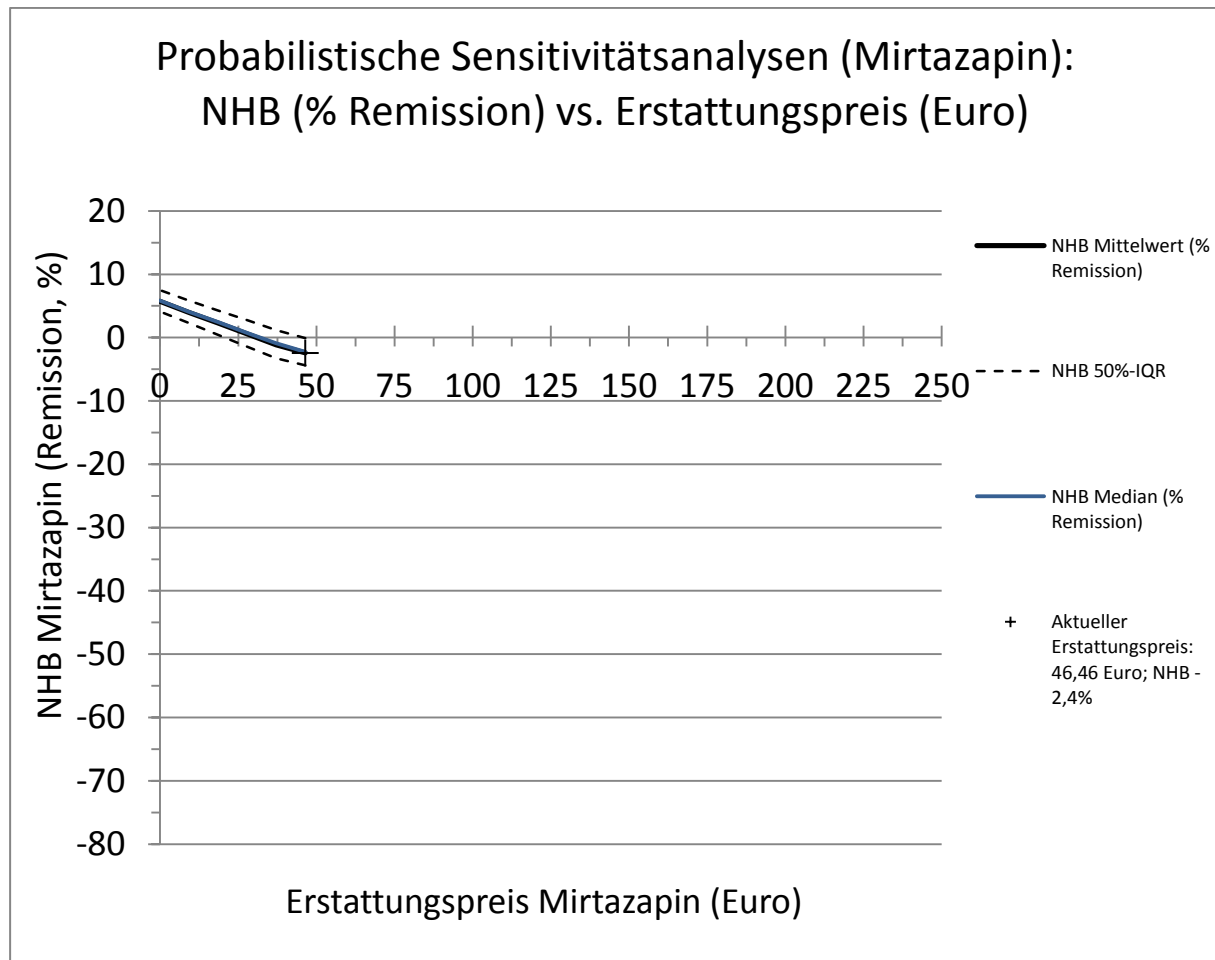


Abbildung 56: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 20,68 und 44,90 € (vgl. Abbildung 56). Mehr als 75 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

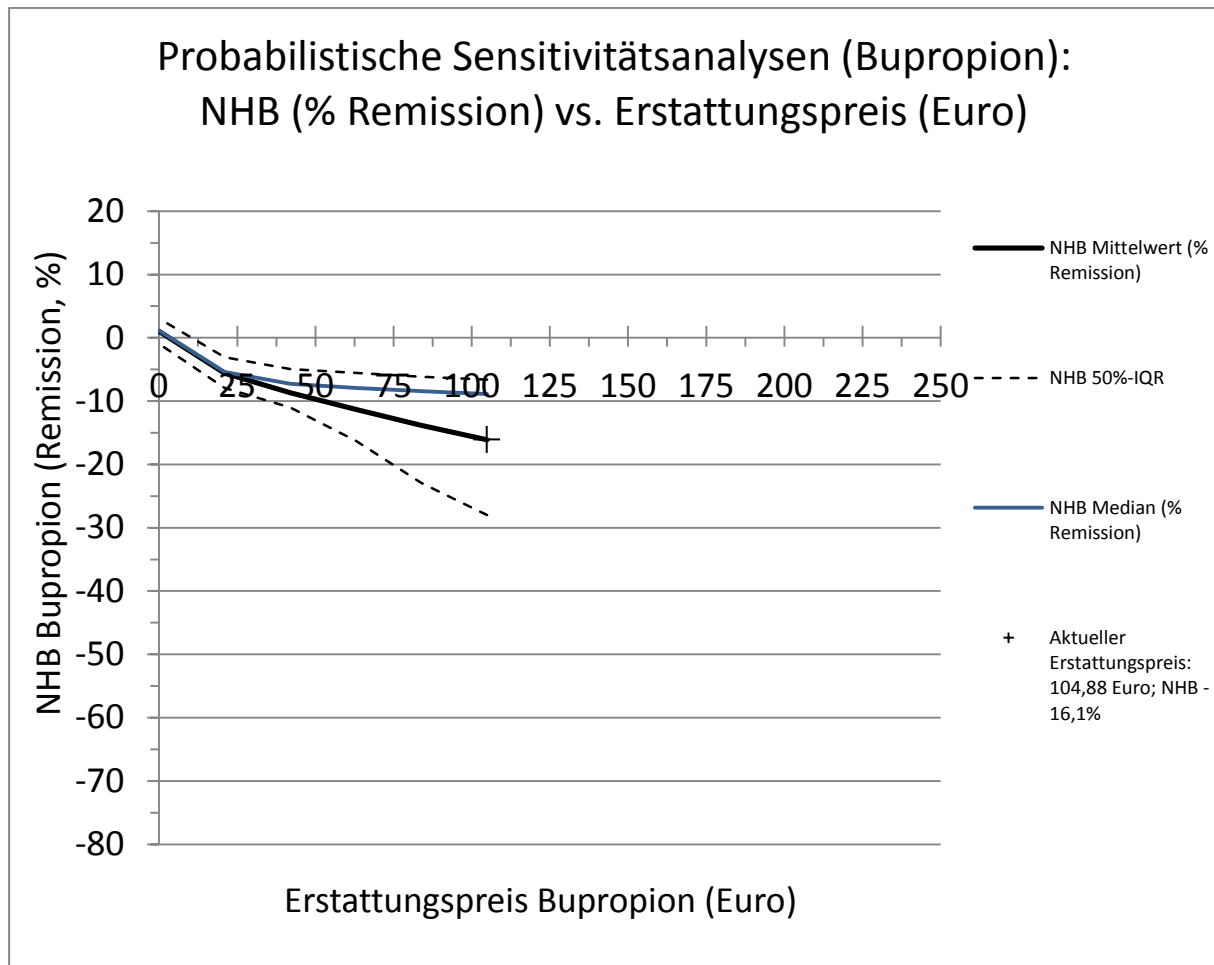


Abbildung 57: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Bupropion im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen Werten unter 0 und 10,32 € (vgl. Abbildung 57). Mehr als 97,5 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).



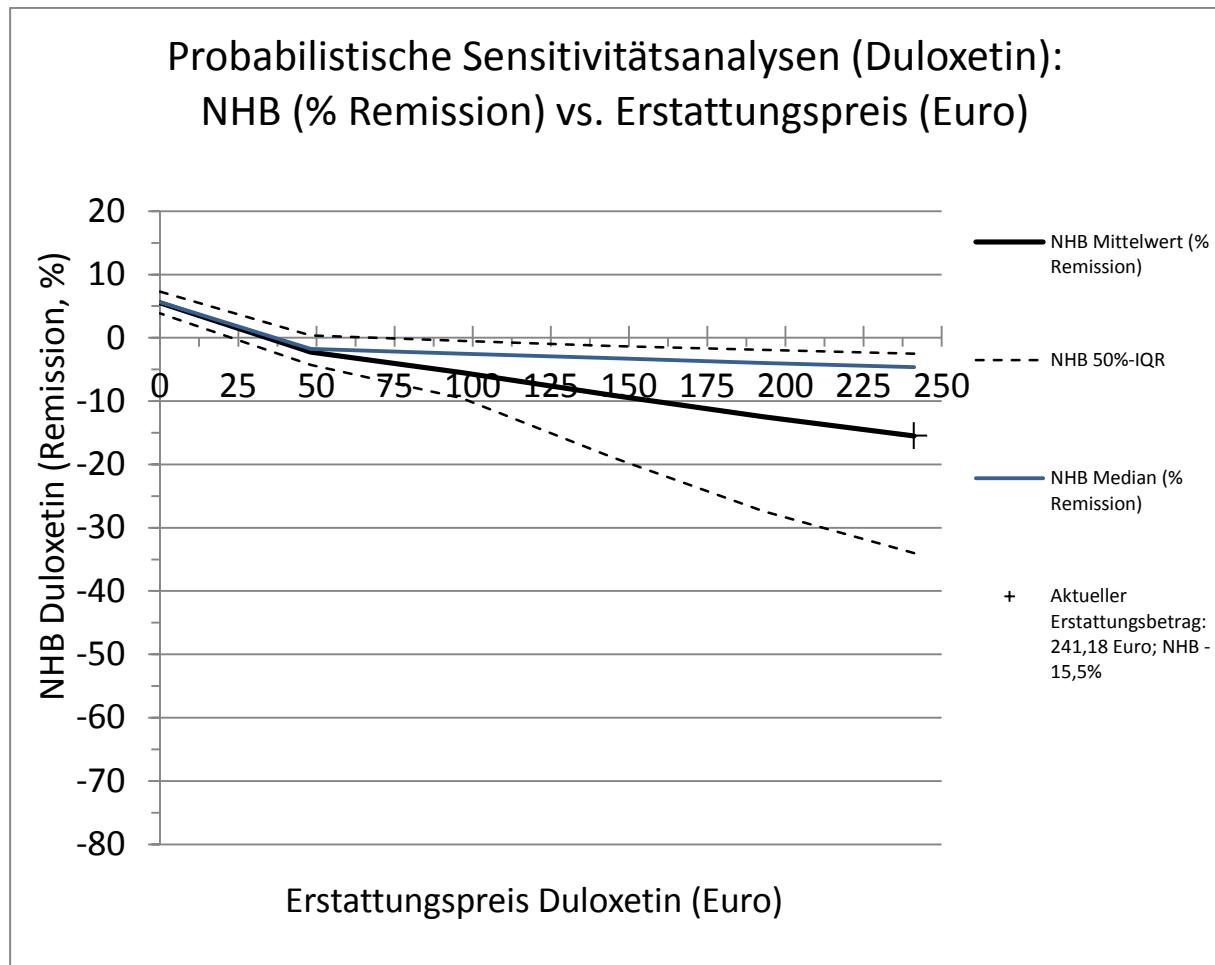


Abbildung 58: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Duloxetin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 22,94 und 69,66 € (vgl. Abbildung 58). Mehr als 97,5 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

#### 6.8.4.2 Ergebnisse zum Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

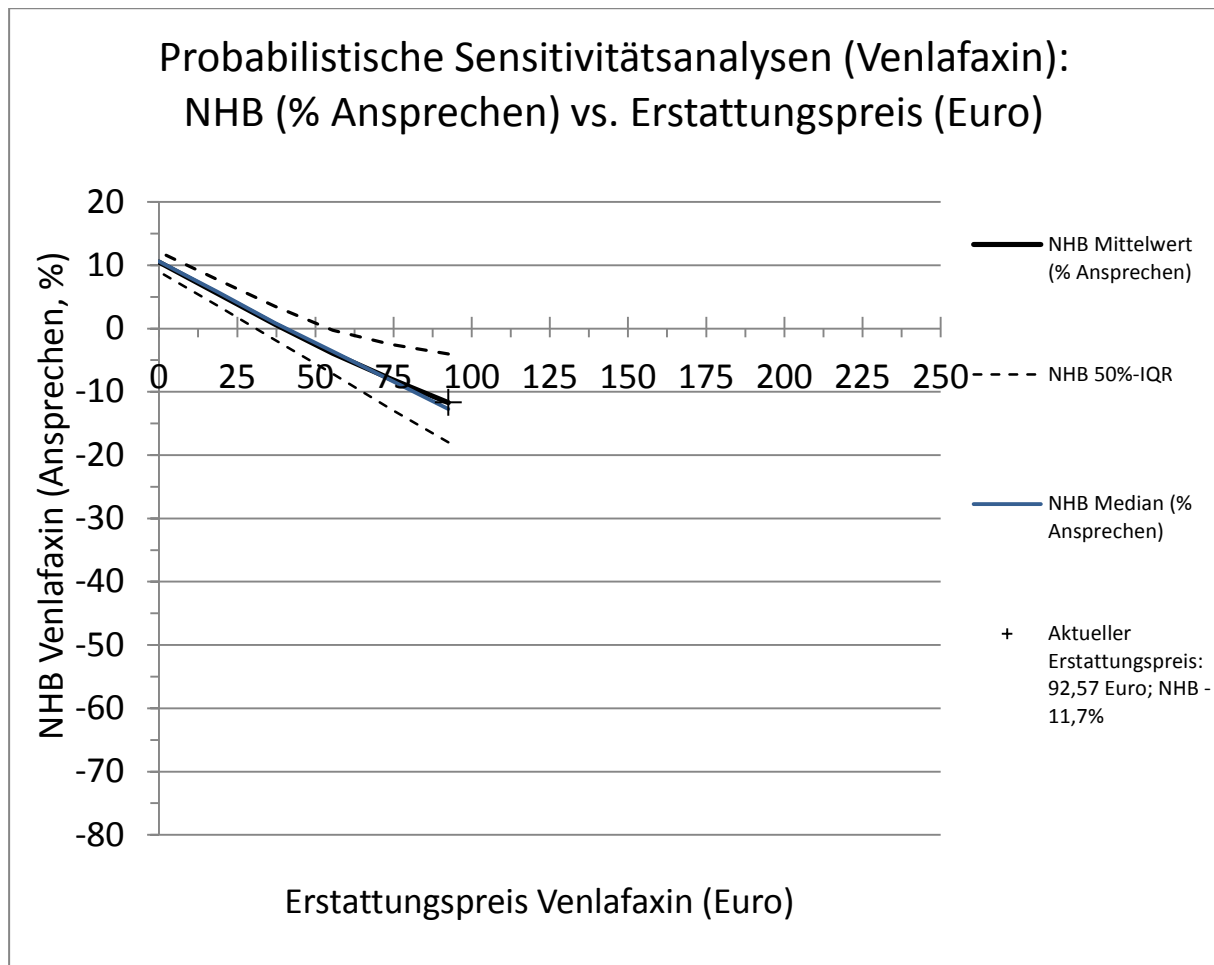


Abbildung 59: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 31,22 und 54,25 € (vgl. Abbildung 59). Mehr als 75 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

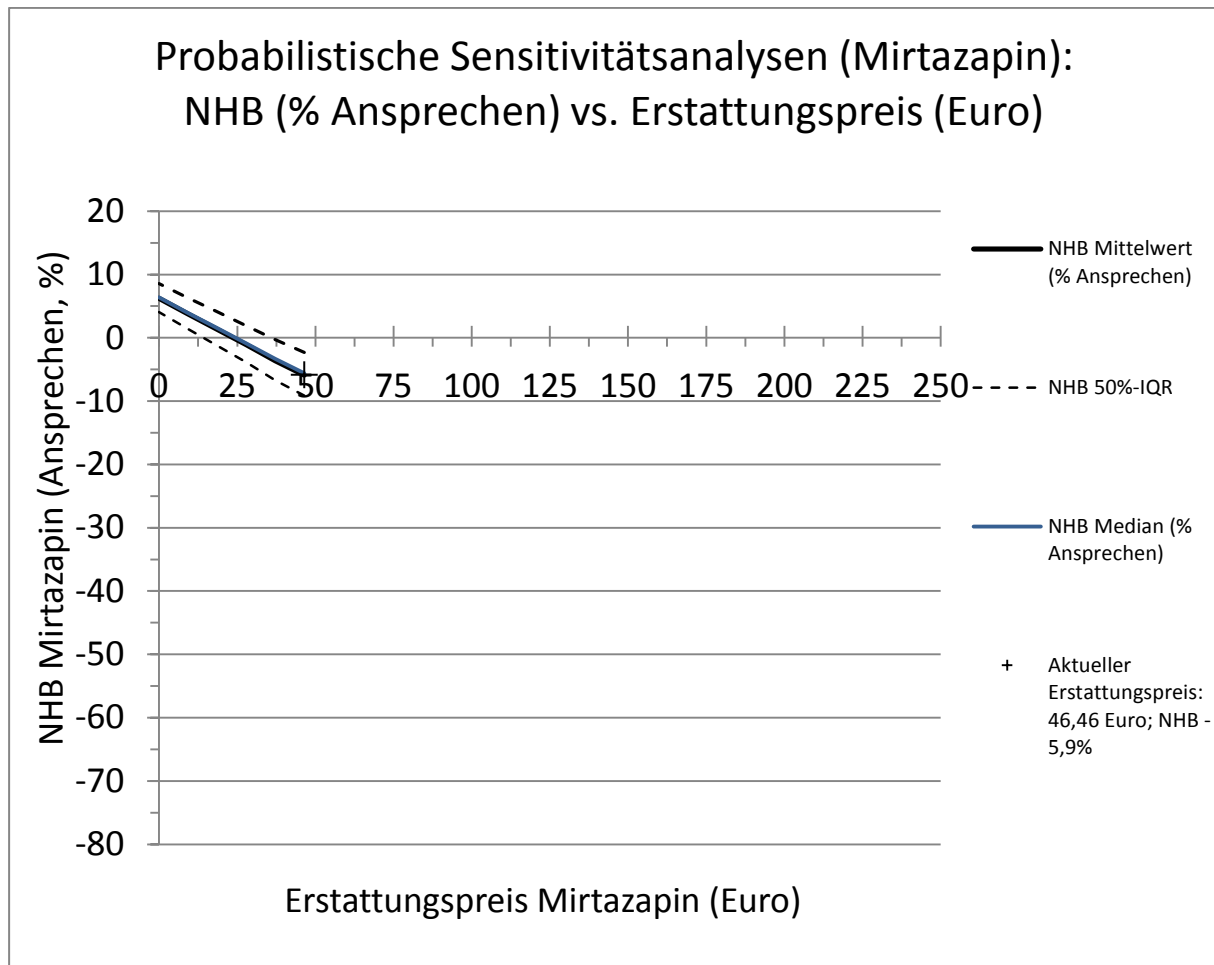


Abbildung 60: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 14,29 und 35,96 € (vgl. Abbildung 60). Mehr als 75 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

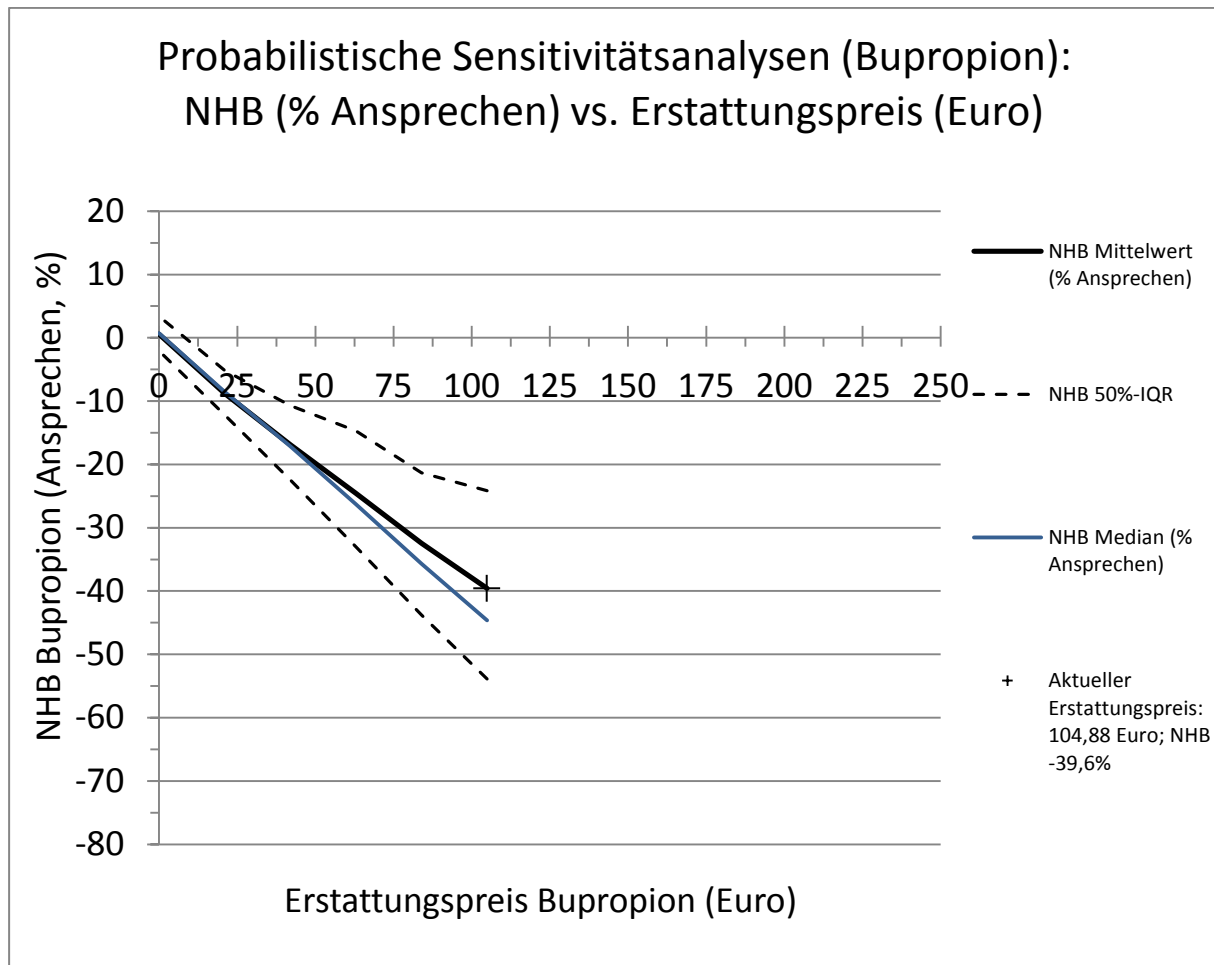


Abbildung 61: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Bupropion im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen Werten unter 0 und 8,29 € (vgl. Abbildung 61). Mehr als 97,5 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

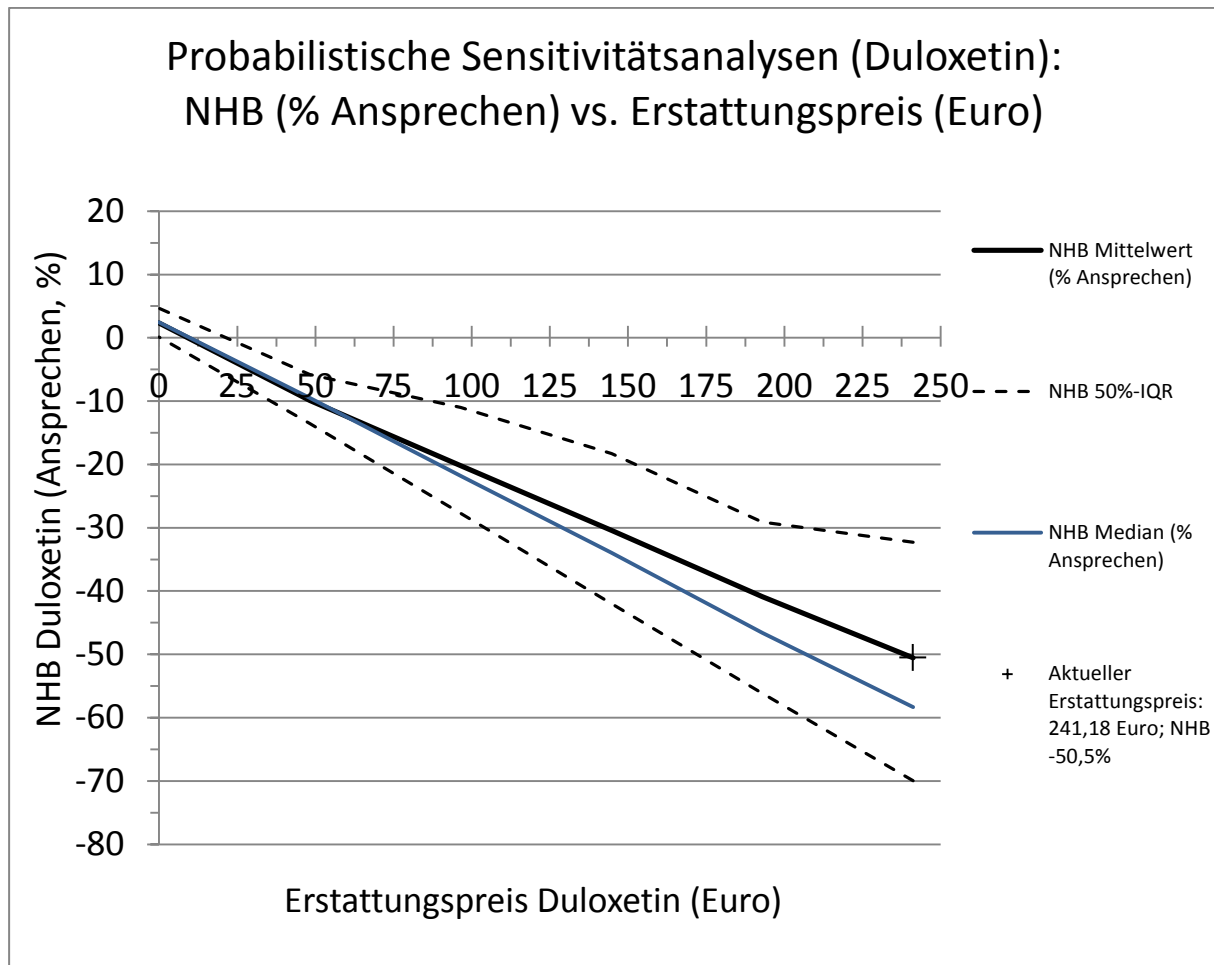


Abbildung 62: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Duloxetin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 0,35 € und 21,59 € (vgl. Abbildung 62). Mehr als 97,5 % der Durchläufe ergeben einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises (Wert nicht in Abbildung dargestellt, aber berechnet).

#### 6.8.4.3 Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“

Obwohl auf Basis der Ergebnisse zum Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ keine zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise errechnet werden konnten für alle Prüfsubstanzen, wurde für die Prüfsubstanzen Venlafaxin und Duloxetin dennoch eine probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

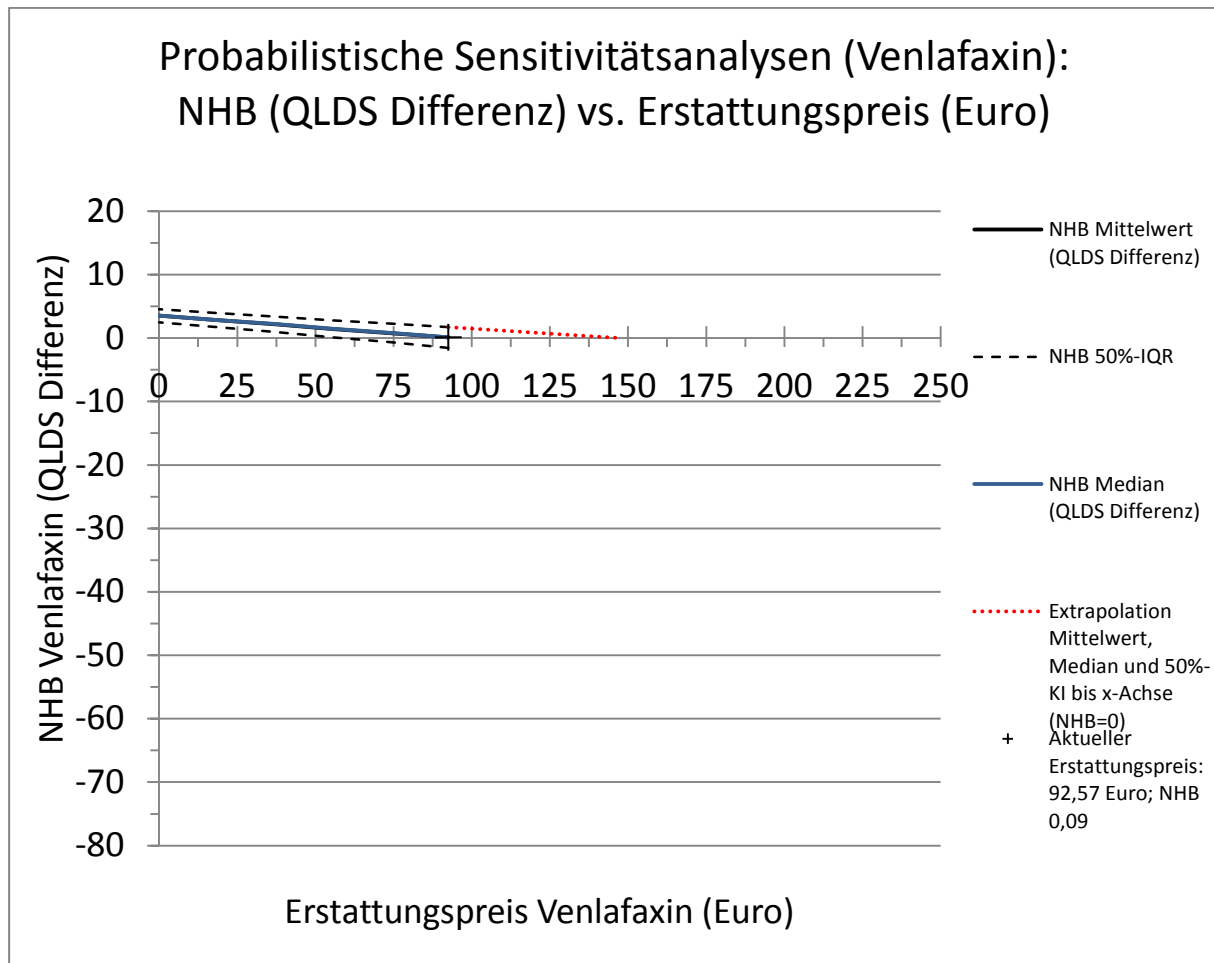


Abbildung 63: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Venlafaxin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse im Minimum bei 57,85 €. Das Maximum ist nicht definiert (vgl. Abbildung 63).

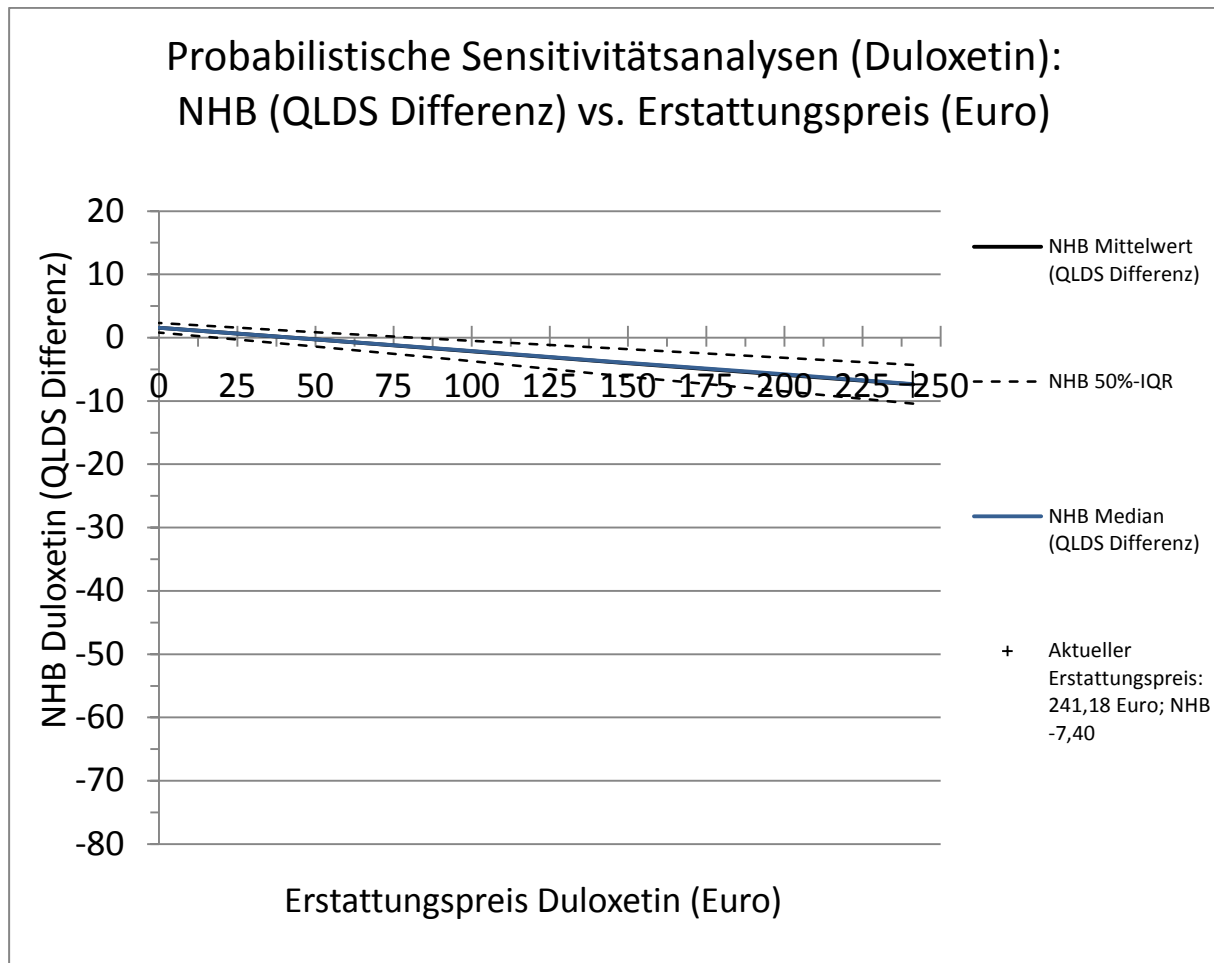


Abbildung 64: Net Health Benefit und Erstattungspreis für Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse

Beim  $NHB = 0$ , also für den kostenbereinigten Zusatznutzen, liegen die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für Duloxetin im Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ bei 50 % der Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse zwischen den Werten 18,38 und 81,63 € (vgl. Abbildung 64).

#### 6.8.4.4 Zusammenfassung zu den probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Für die beiden Prüfsubstanzen Venlafaxin und Mirtazapin konnte in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Interquartilsregion um die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für einen kostenbereinigten Zusatznutzen, sprich  $NHB = 0$ , unter den derzeitigen Basispreisen liegt. Auch für Bupropion und Duloxetin ändert sich auf Grundlage der Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen die Einschätzung nicht, dass die derzeitigen Basispreise sehr deutlich gesenkt werden müssten.

Weiterhin umschließt die Interquartilsregion alle sich aus den Szenarioanalysen 1 und 2 ergebenden Erstattungspreise (siehe Tabelle 114 und Tabelle 117) bis auf die Ausnahme von Mirtazapin mit 42,86 € und Duloxetin mit 31,44 € im Endpunkt Ansprechen der Szenarioanalyse 2. Dies bedeutet, dass die Veränderung durch die Betrachtung der Effektschätzer auf Basis des gesamten Studienpools für diese beiden Substanzen im Endpunkt Ansprechen zu einem deutlich höheren Erstattungspreis führen würde als aus der Basisfallanalyse; der Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis läge aber immer noch unter dem aktuellen Basispreis.

Im Vergleich zu den Ergebnissen aus den direkten Vergleichen, die eine Abweichung von der Basisfallanalyse ergaben, liegt der Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt Remission in der Interquartilsregion. Für Mirtazapin würde er mit 6,91 € unterhalb der Interquartilsregion liegen (Werte nicht dargestellt, aber berechnet); allerdings wurde im Abschnitt 6.8.3.4 schon erläutert, dass dies auf die Studiensituation zu Mirtazapin im Endpunkt Remission zurückzuführen ist, da nur eine Studie in den direkten Vergleich einging. Für Bupropion ergäbe sich mit 13,32 € ein Erstattungspreis oberhalb der Interquartilsregion aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse, ebenso für Duloxetin mit 72,88 € (Werte nicht dargestellt, aber berechnet). Nichtsdestotrotz würde das für die beiden Prüfsubstanzen Bupropion und Duloxetin bei Basispreisen von 104,88 bzw. 241,18 € nach wie vor eine Absenkung auf unter 20 bzw. ca. 30 % des aktuellen Basispreises bedeuten.

Im Endpunkt Ansprechen mit den Schätzern aus den direkten Vergleichen ist die veränderte Lage von TZA und Agomelatin entscheidend dafür, dass sich für 3 der 4 Prüfsubstanzen, nämlich Venlafaxin, Mirtazapin und Duloxetin, Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise ergeben würden, die deutlich höher als die aktuellen Basispreise wären. Die diesem Ergebnis zugrunde liegenden Daten aus der Nutzenbewertung wurden aber als nicht belastbar angesehen.

### **6.8.5 Zusammenfassung zu den Sensitivitätsanalysen**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse aus den Szenarioanalysen 1 bis 3 zu den Effektschätzern aus unterschiedlichen Netzwerken mit den Ergebnissen der probabilistischen Sensitivitätsanalysen insoweit übereinstimmen, als die Ergebnisse aus den Szenarioanalysen 1 und 2 (Abschnitte 6.8.3.1 und 6.8.3.2) bis auf das Ergebnis für Mirtazapin und Duloxetin im Endpunkt Ansprechen von den Interquartilsregionen der probabilistischen Sensitivitätsanalysen abgedeckt werden.

Für die Szenarioanalyse 3 mit den Schätzern aus den direkten Vergleichen wurde deutlich, dass die Datenlage als nicht ausreichend anzusehen ist, um darauf die deutlich abweichenden Erstattungspreise zu rechtfertigen.



## 6.9 Ableitung von Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen

Der Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis wurde in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung aus den Effizienzgrenzenanalysen zu den Endpunkten Ansprechen und Remission über den studienbelegten Zeitraum von 2 Monaten abgeleitet. Da keine Gewichtung der Endpunkte vorliegt, werden die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für beide Endpunkte getrennt ausgewiesen. Weiterhin werden die Interquartilsregionen aus den probabilistischen Sensitivitätsanalysen zum Vergleich berichtet. Bei gegebener Unsicherheit des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises ist anzunehmen, dass somit exemplarisch ein Spielraum für mögliche Verhandlungen um Erstattungsbeträge gegeben wird, in dessen Grenzen auch die Unsicherheit der Effektschätzer und der Kosten ausreichend berücksichtigt wird.

Tabelle 121 gibt eine Übersicht über die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen. Die Interquartilsregionen zu den Erstattungspreisen der 4 Prüfsubstanzen liegen vollständig unterhalb der derzeitigen Basispreise.

Da die Preise von Duloxetin und Bupropion sehr stark gesenkt werden müssten, was sich auch in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt hat, wurde für diese Substanzen zwar ein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis abgeleitet, der aber nicht weiter auf seine Ausgabenwirkungen in der Ausgaben-Einfluss-Analyse untersucht wurde.

Tabelle 121: Übersicht über die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	EP Remission (€)	EP IQR PSA Remission (€)	EP Ansprechen (€)	EP IQR PSA Ansprechen (€)
<b>Bupropion</b>	104,88	2,93	0–10,32	1,48	0–8,29
<b>Duloxetin</b>	241,18	30,66	22,94–69,66	9,30	0,35–21,95
<b>Mirtazapin</b>	46,46	31,66	20,68–44,90	24,28	14,29–35,96
<b>Venlafaxin</b>	92,57	42,99	35,33–83,04	40,91	31,22–54,25

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

## 7 Ausgaben-Einfluss-Analyse

Mit der Ausgaben-Einfluss-Analyse (AEA) wurde die Veränderung der GKV-Ausgaben für die untersuchte Zielpopulation modelliert, die sich ergibt, wenn die Ergebnisse der Effizienzgrenzenanalyse, sprich der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis für die Prüfsubstanzen Venlafaxin und Mirtazapin, auf dem Antidepressiva-Markt umgesetzt werden. Dies wurde in unterschiedlichen Szenarien über einen Zeitraum von 3 Jahren unter Rückgriff auf Kostendaten der BARMER GEK modelliert.

### 7.1 Methoden der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Basierend auf den Ergebnissen und der Analyssystematik der Kosten-Nutzen-Bewertung (vgl. Kapitel 6) wurden Ausgabenveränderungen für die Zielpopulation der BARMER GEK (vgl. Abschnitt 6.1.4.2) berechnet und auf die GKV-Versichertengemeinschaft hochgerechnet. Anforderungen an eine Ausgaben-Einfluss-Analyse sind den IQWiG-Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen (KNB-Methoden) [53] zu entnehmen.

Ergänzend zum Vorgehen der Kostenermittlung in der Kosten-Nutzen-Bewertung (vgl. Abschnitt 6.1.4.3) wurden in der Ausgaben-Einfluss-Analyse zusätzlich auch die Kosten und Mengen im Leistungsbereich Arzneimittel anhand der Routinedaten ausgewertet. Diese Kosten wurden ermittelt für genannte Klassen des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Codes) der untersuchten Antidepressiva sowie Lithium, das zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) eingesetzt wird.

Den Krankenkassen werden nach § 300 SGB V [81] und gemäß Vereinbarungen zum Datenträgertausch [82] von den Apothekenabrechnungszentren die Apothekenabgabepreise sowie sämtliche Rezeptinformationen übermittelt. Informationen zu kassenindividuellen Rabattverträgen nach § 130a Abs. 8 SGB V [81] sind in den Daten nicht enthalten und werden zwecks einheitlicher Aussage zu Arzneimittelkosten der GKV nicht verwendet.

Entsprechend der verfügbaren Rezeptinformation liegen mit den Daten der BARMER GEK tag- und ordnungsgemäß Informationen zu dem Wirkstoff, dem Produkt, der Darreichungsform und der Wirkstärke vor. Entsprechend erfolgt eine exakte Abbildung des Verordnungsgeschehens für die *Art und Menge* der verordneten Antidepressiva je Versicherten anhand der definierten Tagesdosen (DDD). Damit kann die flexible Dosierung, wie sie in mehr als 70 % der Nutzenbewertungen angewandt wurde (vgl. Abschnitt 6.3.2.2), im Verlauf für jeden einzelnen Versicherten abgebildet werden.

Im Modell der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden Arzneimittelpreise je Standardtagesdosis bzw. je DDD gemäß dem Wirtschaftlichkeitsprinzip ermittelt (vgl. Abschnitt 6.4.4.2). Diese Preise der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden mit den Mengen (d. h. im Jahresverlauf verordneten DDD) der Routinedaten multipliziert, damit keine kassenspezifischen Preise der BARMER GEK berücksichtigt werden.

Hoffmann et al. [153] untersuchten die Validität der an die GKV – meist elektronisch – übermittelten Abrechnungsdaten. Dabei stellten sie für die Jahre 2000 bis 2006 fest, dass das Verordnungsdatum mit höherer Genauigkeit von den Apothekenzentren richtig transferiert wird als das Abgabedatum. Entsprechend wurde das Verordnungsdatum als Kennzeichen für den Beginn einer medikamentösen Therapie verwendet.

Arzneimittelkosten und Mengen wurden bestimmt, sofern im Jahr 2010 eine Verordnung der in Tabelle 204 dargestellten Wirkstoffe vorlag. Zusätzlich wurden Kosten für Verordnungen von Lithium ermittelt. Im Falle eines Medikamentenwechsels oder einer Kombination der oben genannten Wirkstoffe wurden sämtliche Arzneimittelkosten dem erstverordneten Medikament zugerechnet.

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt aus der Perspektive des Kostenträgers, der GKV. Damit unterscheidet sie sich in den einzubeziehenden Kosten von der Kosten-Nutzen-Bewertung, bei der die Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft verwendet wurde [53, S. 44ff]. Es wird eine komparativ-statische Analyse durchgeführt; d. h., die analyserelevanten Variablen Erstattungspreis und Arzneimittelmarktanteil werden variiert, während für die übrigen Faktoren des Modells Konstanz auf Basis der im Jahr 2010 gegebenen Versorgungssituation angenommen wird. Veränderungen der GKV-Ausgaben werden für einen Zeithorizont von 3 Jahren prognostiziert. Referenz für die Substitutionsszenarien der in der Effizienz dominierten Wirkstoffe ist der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis für die Endpunkte Remission und Ansprechen im studienbelegten Zeitraum (siehe Abschnitt 6.7.2).

In der Ausgaben-Einfluss-Analyse wurde auf eine Untersuchung der Prüfsubstanzen verzichtet, deren aktuelle Basispreise in der Zusammenschau der Ergebnisse für die Endpunkte, für die ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis bestimmt werden konnte, stark gesenkt werden müssten. Als weiteres Kriterium für den Verzicht auf eine Untersuchung der Effekte in der Ausgaben-Einfluss-Analyse wurde die geringe Verordnungszahl herangezogen.

### **Annahmen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse**

Für das Modell unter Verwendung von nicht aggregierten Routinedaten gelten folgende Annahmen:

- 1) Für die Versicherten, die im Jahr 2010 durchgängig am Leben waren (vgl. Abschnitt 6.1.4.2), wurde der Kostenverlauf vollständig erhoben. Kosteneinflüsse aufgrund von Mortalität und Suizidalität werden nicht abgebildet.
- 2) Altersstruktur, Größe und Morbidität der Zielpopulation sowie Größe der Gesamtpopulation bleiben im Untersuchungszeitraum von 3 Jahren konstant.
- 3) Die Substitutionsszenarien beziehen sich ausschließlich auf die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung untersuchten Prüfsubstanzen und Komparatoren.

- 4) Es gibt keinen medikamenteninduzierten Prävalenzanstieg durch das neue bzw. effektive Medikament.
- 5) Die vorliegende Antidepressiva-Verschreibungspraxis des Ausgangsjahres mit der vorliegenden Verteilung von Herstellern, Produkten, Packungsgrößen, Darreichungsformen und Wirkstärken bleibt konstant. Annahmen zur Dynamik des Arzneimittelmarkts im Bereich Antidepressiva werden nicht getroffen (vgl. [146, S. 6]).
- 6) Alle abgerechneten Verordnungen von Prüfsubstanzen und Komparatoren für die Zielpopulation mit mindestens einer Depressionsdiagnose werden hochgerechnet. Indikationsfremde Verordnungen beispielsweise zur Schmerztherapie sind per Diagnosefilter eingeschränkt, können aber darüber hinaus nicht systematisch ausgeschlossen werden.
- 7) Für die ersten 2 Monate werden die in der Kosten-Nutzen-Bewertung errechneten Kosten getrennt nach Wirkstoff von den Kosten abgezogen, die je Wirkstoff für einen Einjahreszeitraum aus Sekundärdaten erhoben wurden. Nur für die ersten 2 Monate kann angenommen werden, dass sich das Kostengeschehen entsprechend den Werten aus der Kosten-Nutzen-Bewertung ändert. Für die weiteren Monate werden für alle Patienten die durchschnittlichen Kosten pro Patient der Monate 3 bis 12 angesetzt.
- 8) Es wird nicht diskontiert [154].

Die Annahmen, insbesondere 2) und 5), ermöglichen es, den Effekt von Marktanteilsänderungen sowie einer Änderung des Erstattungspreises gezielt abzubilden.

Der Komparator Trazodon wird bei den Substitutionsszenarien der Ausgaben-Einfluss-Analyse nicht berücksichtigt. Im Referenzszenario der GKV für die 8 Prüfsubstanzen bzw. Komparatoren hat er einen Ausgabenanteil von lediglich 0,14 %. Aufgrund dieses geringen Ausgaben- bzw. Marktanteils lagen für Trazodon nicht in allen Kostenbereichen statistisch belastbare Kostendaten vor. Bereinigt um den Komparator Trazodon verkleinert sich die Stichprobe der „Kohorte Erstlinie“ der BARMER GEK für die Kostenerhebung von 5491 auf  $n = 5476$  Versicherte und die Stichprobe der „Therapiepopulation Erstlinie“ der BARMER GEK für die Erhebung der Betroffenenzahl im Jahr 2010 von 31 115 auf  $n = 31 027$  (vgl. Abbildung 66 und Abbildung 10).

Sofern im Folgenden Krankheitskosten auf Individuumsebene betrachtet werden, wird der Begriff *Kosten* verwendet. Eine Summierung dieser Kosten ergibt die *Ausgaben* der GKV bzw. der jeweiligen Population.

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse unter Betrachtung der Kostenbereiche Arzneimittelausgaben, Ausgaben für ambulante und stationäre Versorgung sowie Krankengeld erfolgt für die Zielpopulation mit den Merkmalen der „Therapiepopulation Erstlinie“ (vgl. Abbildung 9 und Abbildung 10). Diese Zielpopulation wurde basierend auf den am häufigsten einheitlich genannten Selektionsmerkmalen der Studien zur Nutzenbewertung (vgl. 6.1.1.1) selektiert.

### **Auswahl der Endpunkte und Wirkstoffe für die Ausgaben-Einfluss-Analyse**

Die Berechnung der Ausgabenveränderung erfolgt für die Berechnungsergebnisse bzw. Effizienzgrenzen zu den Endpunkten „Remission, studienbelegter Zeitraum“ und „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“.

Prognoseszenarien künftiger Marktanteile werden aus der wirkstoffbezogenen Kosteneffektivität bzw. den entsprechenden Effizienzgrenzen der beiden Endpunkte „Remission, studienbelegter Zeitraum“ und „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ abgeleitet (vgl. beispielsweise Abschnitt 7.3.2.1). Die geschätzte Kosteneffektivität der jeweiligen Wirkstoffe berücksichtigend verbleiben die kosteneffektivsten Wirkstoffe, die die Effizienzgrenze definieren, mit ihrem bisherigen Verordnungsanteil am Markt, während in der Kosteneffektivität dominierte Wirkstoffe, die grafisch unterhalb der Effizienzgrenzen liegen (vgl. beispielsweise Abbildung 16), substituiert werden. Dementsprechend kann für den weiteren Nutzenendpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), studienbelegter Zeitraum“ keine Ausgabenveränderung berechnet werden, da für die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppe Mirtazapin, TZA, Agomelatin, Bupropion und Trazodon keine Information zur Kosteneffektivität vorliegt, die zur Bestimmung der Substitutionsszenarien für die Prognose künftiger Marktanteile notwendig ist. Gemäß Berechnung des Net Health Benefit muss bei Betrachtung der Effizienzgrenze für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ („Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“) von Duloxetin eine Preisanpassung auf 12,7 % (3,9 %) des aktuellen Preises und von Bupropion eine Preisanpassung auf 2,8 % (1,4 %) des aktuellen Preises erfolgen, damit beide Substanzen im Wirkstoffvergleich die Kosteneffizienz der führenden Wirkstoffe erreichen (siehe Abschnitt 6.7.2 und Abschnitt 6.9). Eine solche Preisanpassung wurde als unrealistisch und in ihren Folgen nicht in Prognoseszenarien abbildbar angesehen (vgl. Abschnitt 3.2 und siehe oben).

Für die Prüfsubstanzen Duloxetin und Bupropion wurde daher keine Ausgabenveränderung berechnet (vgl. Abschnitt 6.9). Für die Prüfsubstanzen Mirtazapin und Venlafaxin wurde die Differenz der Ausgaben unterschiedlicher Prognoseszenarien zum Referenzszenario berechnet.

In einer separaten Analyse (siehe Abschnitt 7.3.5) – ein Ansatz, der nicht einer Ausgaben-Einfluss-Analyse im strengen Sinne und nach Darstellung in den KNB-Methoden des IQWiG entspricht – wurde die Veränderung der Arzneimittelausgaben für sämtliche Verordnungen der hier untersuchten Wirkstoffe (Mirtazapin und Venlafaxin) unabhängig davon, ob sie in der Indikation einer mittleren bis schweren Depression verordnet wurden, und damit einschließlich indikationsfremder Verordnungen in Abhängigkeit vom Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis untersucht. Ähnliche Untersuchungen werden auch von anderen internationalen HTA-Einrichtungen, zum Beispiel dem KCE in Belgien, als Ergänzung zu einer Ausgaben-Einfluss-Analyse vorgelegt, wenn sich veränderte Preise bzw. Erstattungsbeträge auch auf andere Versorgungsbereiche auswirken können.

Zur Unsicherheit des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises werden auf Basis der Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen (siehe Abschnitt 6.8.4) Sensitivitätsanalysen für die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse durchgeführt. Hierzu wurden die Unter- bzw. Obergrenze der Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise von den Prüfsubstanzen Mirtazapin und Venlafaxin verwendet (vgl. Tabelle 122).

Tabelle 122: Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise sowie Unter- und Obergrenze aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse für die prognostizierten Prüfsubstanzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Prüfsubstanz</b>	<b>EP (€)</b>	<b>EP 25 % IQR (€)</b>	<b>EP 75 % IQR (€)</b>
<b>Ansprechen</b>	Mirtazapin	24,28	14,29	35,96
	Venlafaxin	40,91	31,22	54,25
<b>Remission</b>	Mirtazapin	31,66	20,68	44,90
	Venlafaxin	42,99	35,33	83,04

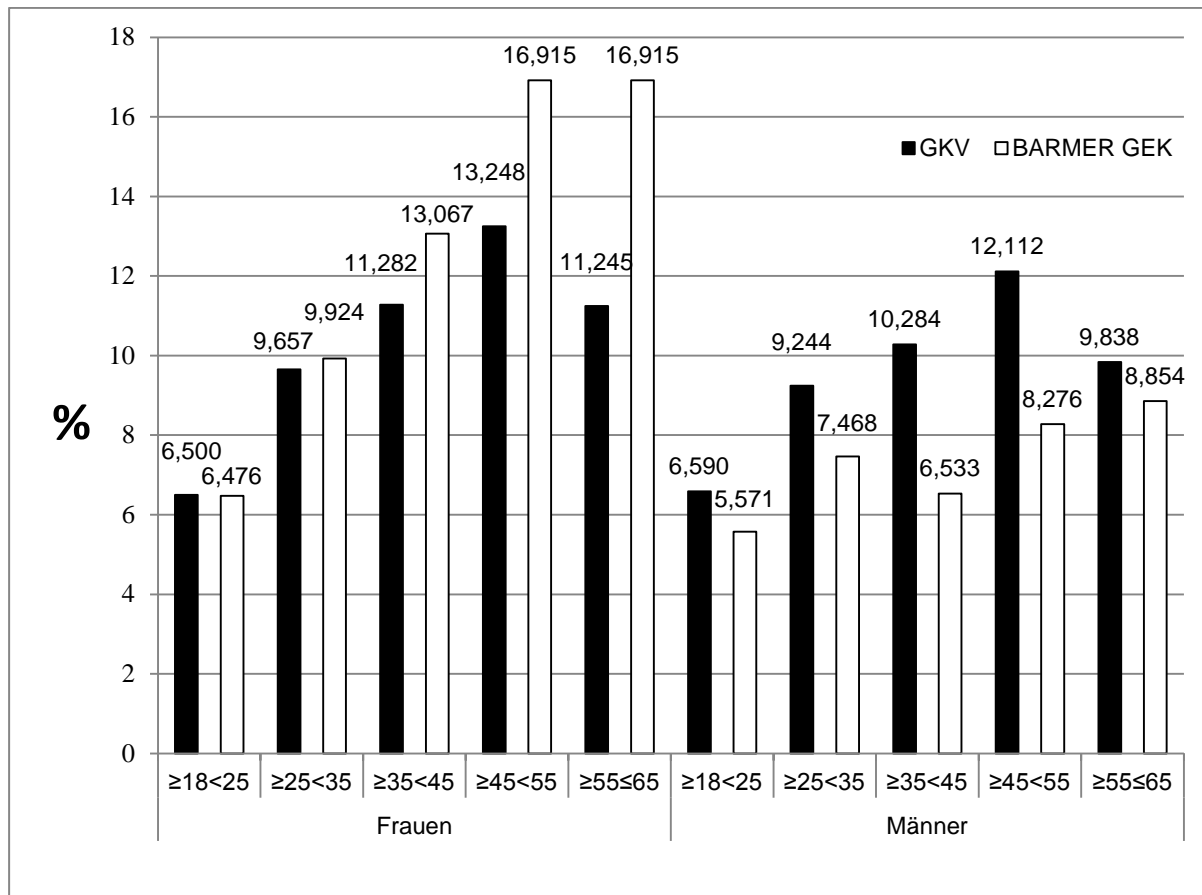
EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse, 25 % bzw. 75 %: Unter- bzw. Obergrenze der Interquartilsregion des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises

### 7.1.1 Bestimmung der GKV-Population

Zu ermitteln ist die wahrscheinliche Zahl der GKV-Versicherten, die die neue Gesundheitstechnologie in Anspruch nehmen (Berichtsplan [54], S. 46).

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung wurde in Abschnitt 6.1.1.1 beschrieben. In der Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgte eine Berechnung der Effizienz einzelner Wirkstoffe für erwachsene Patienten mit mittlerer oder schwerer Depression ohne bestimmte Begleiterkrankungen, die eine medikamentöse Therapie im Akutstadium nach vorheriger Therapienaivität neu begonnen. In den Routinedaten wurde eine vergleichbare Population für die Ermittlung der Kosten und der Verordnungsanteile selektiert (Abschnitt 6.1.4.2).

Das Ergebnis der Szenarien zur Budgetprognose auf Basis der Zielpopulation der BARMER GEK ist gewichtet nach Alter und Geschlecht auf die Population der GKV hochzurechnen. Hierfür wird die amtliche Mitgliederstatistik der GKV verwendet [155]. Ein Vergleich der GKV-Population des Stichtags 01.07.2010 mit der Population der BARMER GEK, die im Jahr 2010 durchgängig mit vollem Versicherungsschutz versichert war (vgl. Abbildung 9, „Basispopulation“), ergibt einen höheren Frauenanteil und ein höheres Alter für Versicherte der BARMER GEK (analog beispielsweise in Hoffmann und Icks [156]):



GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 65: Vergleich der Alters- und Geschlechtsverteilung BARMER GEK vs. GKV in Prozent

Die Unterschiede der BARMER GEK wurden durch Gewichtung für Alter und Geschlecht im Zuge der Populations- und Ausgabenhochrechnung auf die GKV ausgeglichen. Die Versicherten wurden nach Alter in 3 Gruppen ( $\geq 18 < 45$ ,  $\geq 45 < 55$ ,  $\geq 55 \leq 65$ ) aufgeteilt.

Versicherte der BARMER GEK stellen in jedem Bundesland einen relevanten und vertretbar gleich großen Bevölkerungsanteil (vgl. Grobe et al. 2011 [157, S.26]). Neben der oben genannten Gewichtung nach Geschlechts- und Altersgruppen wurde daher keine Standardisierung für unterschiedliche Versichertendichte nach Bundesländern vorgenommen. Mit Ausnahme von Bupropion und dem hier ausgeschlossenen Komparator Trazodon, welche einen sehr geringen Marktanteil haben, wurden alle untersuchten Wirkstoffe für die Zielpopulation in allen Bundesländern mit relevantem Anteil verordnet. Mangels vergleichbarer Information zur Prävalenz von mittlerer oder schwerer Depression mit Erstlinientherapie in der GKV wird die ermittelte Prävalenz der BARMER GEK für die GKV angenommen. Die Hochrechnung ergab folgende Anzahlen und Anteile der Zielpopulation:

Tabelle 123: Anzahl und Anteil der Zielpopulation „mittlere oder schwere Depression mit Erstlinientherapie“ 18 bis einschließlich 65 Jahre in der GKV bzw. der BARMER GEK

	Zielpopulation	Gesamtpopulation	Anteil Zielpopulation an Gesamtpopulation (%)
<b>BARMER GEK</b>	31 027 <sup>a</sup>	3 888 548 <sup>b</sup>	0,80
<b>GKV</b>	315 252	43 910 665 <sup>c</sup>	0,72

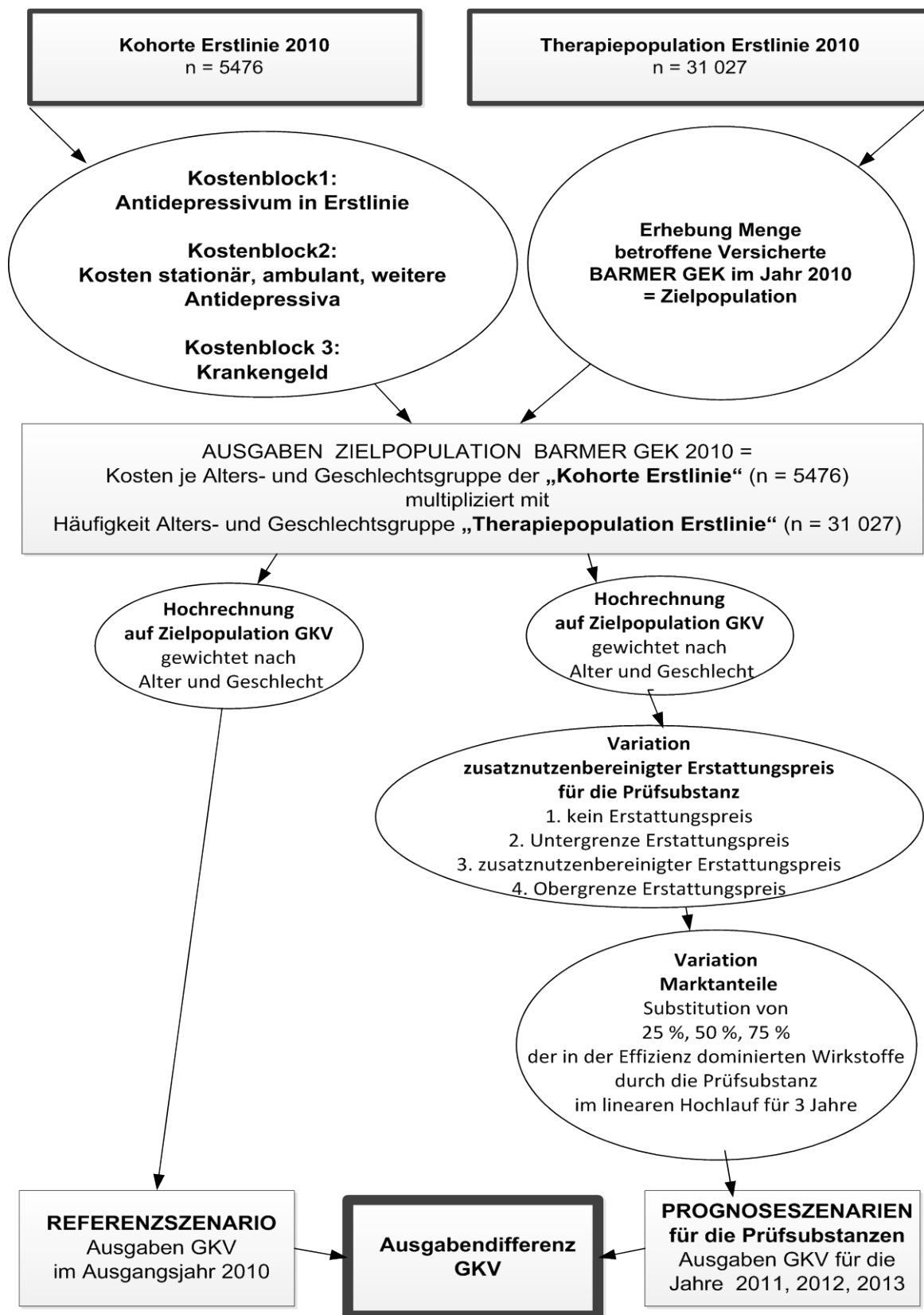
a: vgl. Abbildung 10, „Therapiepopulation Erstlinie“ (exklusive Versicherter mit Erstlinientherapie Trazodon)  
b: vgl. Abbildung 9, „Basispopulation“  
c: Mitgliederstatistik KM6 der GKV Stichtag 01.07.2010 [155], Alter  $\geq 18$  bis  $\leq 65$  Jahre  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Für die hochgerechnete Population der GKV zeigte sich ein geringfügig niedrigerer Anteil der Zielpopulation im Vergleich zur BARMER GEK. Das ist auf den höheren Frauenanteil in der BARMER GEK und den höheren Anteil von Frauen unter den von Depression Betroffenen zurückzuführen.

### 7.1.2 Berechnungssystematik für versichertenbezogene Daten

Die Ausgaben wurden auf Basis der „Kohorte Erstlinie“ (vgl. Abbildung 10, hier ohne Trazodon; siehe Abschnitt 7.1) ermittelt. Für diese Kohorte liegt ein vollständiger versichertenbezogener Kostenverlauf nach Beginn einer Erstlinientherapie im Jahr 2010 für mindestens 320 Tage ab Verordnung eines Antidepressivums vor. Diese Ausgaben wurden für *alle* Versicherten verwendet, die im Jahr 2010 zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Erstlinientherapie begannen (vgl. Abbildung 10, „Therapiepopulation Erstlinie“,  $n = 31\,027$ ), jedoch keinen vollständigen Behandlungsverlauf im Jahreszyklus durchliefen. Für Versicherte der „Therapiepopulation Erstlinie“ mit meist unvollständigem Behandlungsverlauf wurde entsprechend das Mittel der Behandlungskosten der „Kohorte Erstlinie“ angenommen. Anschließend wurden die Ausgaben gewichtet nach den 3 Altersgruppen und Geschlecht auf die Population der GKV hochgerechnet.





GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 66: Berechnungssystematik der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Im ersten Schritt wurden die Zielpopulation und deren Ausgaben für Depression je Wirkstoff(gruppe) für die GKV gewichtet nach Alters- und Geschlechtsgruppen hochgerechnet. Im zweiten Schritt wurden die ermittelten Versichertenzahlen und Kosten pro Kopf zwischen den Wirkstoffen in unterschiedlichen Szenarien substituiert. Die Kosten wurden in 3 Blöcken zusammengefasst:

### **1. Wirkstoffbezogene Kosten**

Wirkstoffmengen für die in Erstlinientherapie verordnete Prüfsubstanz sind mit den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen zu multiplizieren. Die Kosten für das in Erstlinie verordnete Antidepressivum wurden separat in der Einheit „Wirkstoffkosten“ berechnet und in den Szenarien variiert.

### **2. Kosten für ambulante und stationäre Versorgung sowie Einnahme weiterer Antidepressiva**

Kosten für depressionsbezogene ambulante und stationäre Behandlung sowie Kosten für parallele oder nachgestellte Verordnung eines weiteren Antidepressivums, das nicht initial zur Erstlinientherapie verschrieben wurde, werden für die Hochrechnung in einem zweiten Kostenblock zusammengefasst.

### **3. Kosten für Krankengeld**

Krankengeld wurde den Wirkstoff(gruppen) in einem dritten Kostenblock zu gleichen Teilen zugerechnet, da für eine differenzierte Zurechnung auf Patientenebene die relevanten Subgruppenvariablen Krankengeldberechtigung und Erwerbsstatus fehlten.

Deskriptive Analysen zeigten Unterschiede zwischen Versicherten mit unterschiedlichen Wirkstoffen für die Merkmale Alter, Geschlecht, Schweregrad der Depression sowie psychische Komorbidität.

## **7.2 Änderungen der Methodik der Ausgaben-Einfluss-Analyse**

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Bei der Analyse der derzeitigen Verschreibungspraxis im Referenzszenario sowie in den Prognoseszenarien wurde der Komparator Trazodon mangels hinreichenden Anteils an den GKV-Ausgaben nicht berücksichtigt. Anstatt der beobachteten Verteilung von Produkten und Packungsgrößen zu ihren jeweiligen Preisen im Jahr 2010 wurde analog zur Kosten-Nutzen-Bewertung je Wirkstoff(gruppe) die Verordnung des günstigsten Produkts je Wirkstoff(gruppe) in der Packungsgröße N3 mit dem entsprechenden Preis angenommen (vgl. Abschnitt 6.4.4.2).

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

### 7.3 Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse

#### 7.3.1 Kosten und Mengen für das Referenzszenario im Basisjahr 2010

Die Methode der Ermittlung indikationsbezogener Krankheitskosten für Depression ist Abschnitt 6.1.4.3 zu entnehmen. Dargestellt werden die Kosten der „Kohorte Erstlinie“ (n = 5476) im Jahr 2010 für die 3 Kostenblöcke „Wirkstoffkosten“, „sonstige Kosten“, „Krankengeld“ (siehe Abschnitt 7.1.2). Arzneimittelkosten für den führenden Wirkstoff errechnen sich aus dem Produkt der im Jahresverlauf eingenommenen DDD mit dem entsprechenden Preis je DDD gemäß der Kosten-Nutzen-Bewertung (siehe Abschnitt 6.4.4.2).

Tabelle 124: Durchschnittliche Anzahl an DDD im Jahr 2010 des in Erstlinie verordneten Wirkstoffs für die „Kohorte Erstlinie“

	Anzahl Versicherte	Anzahl DDD Mittel	Anzahl DDD SD
<b>Bupropion</b>	23	220,43	199,94
<b>Duloxetin</b>	111	185,09	178,81
<b>Mirtazapin</b>	686	122,58	133,86
<b>Venlafaxin</b>	312	253,88	217,08
<b>Agomelatin</b>	111	193,86	190,81
<b>SSRI</b>	2160	265,27	209,27
<b>TZA</b>	2073	78,33	96,91
<b>gesamt</b>	5476	172,72	

DDD: Defined Daily Doses, Mittel: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Die im Untersuchungsjahr 2010 durchschnittlich verschriebenen DDD-Mengen (siehe Tabelle 124) ergaben, multipliziert mit den Kosten je DDD (siehe Tabelle 50 oder Tabelle 125) bzw. dem Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis je DDD (siehe Tabelle 125), die wirkstoffbezogenen Kosten für Erstlinientherapie (vgl. Tabelle 126). Definition und Berechnung der Wirkstoffkosten sind Abschnitt 6.4.4.2 zu entnehmen.

Im Referenzszenario für die GKV wurde damit die aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien für die Zielpopulation der Kosten-Nutzen-Bewertung zu wirtschaftlichen Preisen für die Antidepressiva und im Jahr 2010 gültigen Preisen für die übrigen Krankheitskosten von Depression auf Basis der ermittelten Kosten für die „Kohorte Erstlinie“ abgebildet (vgl. Tabelle 127).

Tabelle 125: Kosten je DDD und zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise je DDD sowie je Unter- und Obergrenze aus der probabilistischen Sensitivitätsanalyse für die prognostizierten Prüfsubstanzen

	<b>Bupropion</b>	<b>Duloxetin</b>	<b>Mirtazapin</b>	<b>Venlafaxin</b>	<b>Agomelatin</b>	<b>SSRI Leitsubstanz (Paroxetin)</b>	<b>TZA Leitsubstanz (Maprotilin)</b>
<b>Kosten je DDD Referenzszenario</b>	1,17	2,46	0,46	0,62	1,79	0,25	0,30
<b>EP „Remission“ je DDD</b>	0,03	0,31	0,31	0,29			
<b>EP „Remission“ je DDD Untergrenze (25 %)</b>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	0,20	0,24			
<b>EP „Remission“ je DDD Obergrenze (75 %)</b>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	0,44	0,56			
<b>EP „Ansprechen“ je DDD</b>	0,02	0,09	0,24	0,27			
<b>EP „Ansprechen“ je DDD Untergrenze (25 %)</b>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	0,14	0,21			
<b>EP „Ansprechen“ je DDD Obergrenze (75 %)</b>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	0,35	0,36			
<p>a: Kein Betrag genannt, da keine Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Ausgabe-Einfluss-Analyse durchgeführt wurde.</p> <p>EP „Remission“: Ein aus dem NHB abgeleiteter Faktor für den Erstattungspreis des Endpunkts Remission im studienbelegten Zeithorizont wurde zur Berechnung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises je DDD verwendet</p> <p>EP „Ansprechen“: Ein aus dem NHB abgeleiteter Faktor für den Erstattungspreis des Endpunkts Ansprechen im studienbelegten Zeithorizont wurde zur Berechnung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises je DDD verwendet</p> <p>DDD: Defined Daily Doses, EP: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)</p>							

Tabelle 126: Kosten der „Kohorte Erstlinie“ der BARMER GEK in 3 Kostenblöcken

		Kosten Wirkstoff (€)			Kosten ambulant, stationär, weitere Antidepressiva (€)			Kosten Krankengeld (€) <sup>a</sup>	
	Anzahl Versicherte <sup>b</sup>	Summe	Mittel	SD	Summe	Mittel	SD	Mittel <sup>a</sup>	
<b>Bupropion</b>	23	5931,90	257,91	233,93	24 007,47	1043,80	1878,51	440,82	
<b>Duloxetin</b>	111	50 540,70	455,32	439,88	150 702,05	1357,68	3130,47		
<b>Mirtazapin</b>	686	38 680,46	56,39	61,58	911 654,00	1328,94	3356,66		
<b>Venlafaxin</b>	312	49 110,40	157,41	134,59	415 696,89	1332,36	2773,13		
<b>Agomelatin</b>	111	38 517,22	347,00	341,54	217 433,95	1958,86	4991,20		
<b>SSRI</b>	2160	143 246,74	66,32	52,32	2 589 218,17	1198,71	3324,53		
<b>TZA</b>	2073	48 714,49	23,50	29,07	2 254 191,18	1087,41	3166,96		
<b>gesamt</b>	5476	374 741,92	68,43		6 562 903,71	1198,48			2 413 941,57
<b>Summe Ausgaben</b>		<b>9 351 587,20</b>							

a: Summe Krankengeldkosten / Gesamtzahl Population „Kohorte Erstlinie“ (5476)  
b: Gesamtzahl Population „Kohorte Erstlinie“ ohne Patienten mit Trazodon (vgl. Abbildung 10)  
Mittel: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Nach Hochrechnung dieser Kosten gewichtet für Altersgruppen und Geschlecht ergaben sich die Zielpopulation der GKV und die krankheitsbezogenen Ausgaben der GKV im Jahr 2010.

Tabelle 127: Ausgaben der GKV im Referenzszenario für die Zielpopulation im Jahr 2010 nach Wirkstoffen:

		Kosten Wirkstoff (€)		Kosten ambulant, stationär, weitere Antidepressiva (€)		Kosten Krankengeld <sup>a</sup> (€)	
	Anzahl Versicherte <sup>b</sup>	Summe	Mittel	Summe	Mittel	Summe	Mittel
<b>Bupropion</b>	1634	515 856	315,62	1 380 894	844,89		
<b>Duloxetin</b>	6417	2 844 143	443,24	8 807 306	1372,57		
<b>Mirtazapin</b>	42 537	2 440 819	57,38	61 073 176	1435,76		
<b>Venlafaxin</b>	17 541	2 751 356	156,85	24 819 421	1414,92		
<b>Agomelatin</b>	6499	2 258 086	347,48	12 325 903	1896,76		
<b>SSRI</b>	128 516	8 574 391	66,72	157 133 185	1222,68		
<b>TZA</b>	112 108	2 677 056	23,88	127 374 411	1136,18		
<b>gesamt</b>	315 252	22 061 707	69,98	392 914 297	1246,35	145 274 258	460,82
<b>Summe Ausgaben</b>		<b>560 250 262</b>					
a: Summe Krankengeldkosten / Gesamtzahl Zielpopulation GKV im Jahr 2010 (315 252)							
b: Zielpopulation GKV im Jahr 2010 nach Wirkstoffen (vgl. Abbildung 66)							
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, Mittel: Mittelwert, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)							

Nach Alters- und Geschlechtsgewichtung für Krankengeld erhöhen sich die Pro-Kopf-Krankengeldkosten für die Zielpopulation der GKV im Vergleich zu denjenigen der BARMER GEK leicht um 20,00 € (vgl. Tabelle 127 mit Tabelle 126), da ältere Männer mit durchschnittlich hohen Krankengeldkosten in der gesamten GKV einen höheren Anteil ausmachen als in der BARMER GEK. Die Hochrechnung ergibt ebenso aufgrund des niedrigeren Durchschnittsalters in der GKV um 47,87 € höhere durchschnittliche Ausgaben für ambulante, stationäre Versorgung sowie weitere Antidepressiva.

Laut KV45-Statistik der gesetzlichen Krankenversicherung [158] betragen im Jahr 2010 die Ausgaben der GKV 175 735 Mio. €. Der Anteil der indikationsbezogenen Ausgaben für die hochgerechnete Zielpopulation mit mittlerer oder schwerer Depression in Erstlinientherapie für Versicherte von 18 bis 65 Jahren in Höhe von 560,3 Mio. € an diesen Gesamtausgaben belief sich damit im Jahr 2010 auf 0,32 %.

Tabelle 128 zeigt ergänzend, welcher Wirkstoff in Relation zum Versichertenanteil einen über- bzw. unterproportionalen Kostenanteil hat.

Tabelle 128: Mengen Referenzszenario: Verteilung von Versicherten und wirkstoffbezogen ermittelten Ausgaben für die Zielpopulation der GKV im Jahr 2010 nach Wirkstoffen:

<b>Wirkstoff(gruppe)</b>	<b>Anzahl Versicherte<sup>a</sup></b>	<b>Verteilung Versicherte (%)</b>	<b>Verteilung Ausgaben für „Wirkstoff“ (%)</b>	<b>Verteilung Ausgaben für „ambulant, stationär, weitere Antidepressiva“ (%)<sup>b</sup></b>
<b>Bupropion</b>	1634	0,52	2,34	0,35
<b>Duloxetin</b>	6417	2,04	12,89	2,24
<b>Mirtazapin</b>	42 537	13,49	11,06	15,54
<b>Venlafaxin</b>	17 541	5,56	12,47	6,32
<b>Agomelatin</b>	6499	2,06	10,24	3,14
<b>SSRI</b>	128 516	40,77	38,87	39,99
<b>TZA</b>	112 108	35,56	12,13	32,42
<b>Summe</b>	315 252	100	100	100

a: Zielpopulation GKV im Jahr 2010 nach Wirkstoffen (vgl. Abbildung 66)  
b: Krankengeld wurde allen Wirkstoffen zu gleichen Teilen zugerechnet und differenziert nicht zw. Wirkstoffen  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

### 7.3.2 Ergebnisse auf Basis des Endpunkts „Remission, studienbelegter Zeitraum“

#### 7.3.2.1 Prognoseszenarien auf Basis des Endpunkts „Remission, studienbelegter Zeitraum“

Ausgehend von der Kosten- und Mengen-Verteilung des Referenzszenarios (siehe Tabelle 127 und Tabelle 128) wurden Prognoseszenarien mit variierenden Marktanteilen und Erstattungspreisen für die Prüfsubstanzen Venlafaxin und Mirtazapin berechnet. Die Erstattungspreise aus der Effizienzgrenze für den Endpunkt Remission im studienbelegten Zeithorizont (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 16) dienen als Basis für Prognoseszenarien.

Prognostiziert wurde jeweils die Ausgabenveränderung, die sich ergibt, wenn die Substanzen, die in der Kosten-Nutzen-Bewertung dominiert wurden, nach und nach im Zeitraum von 3 Jahren substituiert werden. Trizyklische Antidepressiva (inklusive Maprotilin) sowie

Agomelatin verblieben als effiziente Wirkstoffe am Markt. Berechnet wurden folgende Prognoseszenarien:

- 1) Substitution von insgesamt 25 % der Versicherten mit Erstlinientherapie mit einem dominierten Wirkstoff im Verlauf von 3 Jahren (Minimalszenario)
- 2) Substitution von insgesamt 75 % der Versicherten mit Erstlinientherapie mit einem dominierten Wirkstoff im Verlauf von 3 Jahren (Maximalszenario)

Zusätzlich wurden die Ausgabenveränderungen für das Extremszenario ausgewiesen, in dem 100 % der Versicherten mit Erstlinientherapie mit einem dominierten Wirkstoff die Prüfsubstanz erhalten. Die Substitution von 50 % der Versicherten wurde ebenfalls geprüft, jedoch hier nicht dargestellt.

Tabelle 129: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>Agomelatin</b>	2,1	2,1	2,1	2,1	effiziente Wirkstoffe, konstant <sup>a</sup>
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	
<b>Venlafaxin</b>	<b>5,6</b>	<b>10,3</b>	<b>15,0</b>	<b>19,8</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Bupropion</b>	0,5	0,5	0,4	0,4	dominierte Wirkstoffe, sinken um 25 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,9	1,7	1,5	
<b>Mirtazapin</b>	13,5	12,4	11,2	10,1	
<b>SSRI</b>	40,8	37,4	34,0	30,6	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	
a: über 3 Jahre SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)					

SSRI verlieren beispielsweise ausgehend von ihrem Anteil an versorgten Versicherten in Höhe von 40,8 % im Referenzjahr 2010 bis zum Jahr 2013 im Minimalszenario 25 % dieses Anteils. Damit werden im Jahr 2013 nur noch 30,6 % der depressiven Patienten mit SSRI in der Erstlinientherapie versorgt. Die Substitution erfolgt linear über 3 Jahre. Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Venlafaxin zusätzlich 14,2 % (vgl. Tabelle 129) aller jährlich behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie der Zielpopulation von dominierten Wirkstoffen. Im Jahr 2013 erhalten somit 19,8 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Venlafaxin.



Tabelle 130: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>Agomelatin</b>	2,1	2,1	2,1	2,1	effiziente Wirkstoffe, konstant <sup>a</sup>
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	
<b>Venlafaxin</b>	<b>5,6</b>	<b>19,8</b>	<b>34,0</b>	<b>48,2</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Bupropion</b>	0,5	0,4	0,3	0,1	dominierte Wirkstoffe, sinken um 75 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,5	1,0	0,5	
<b>Mirtazapin</b>	13,5	10,1	6,7	3,4	
<b>SSRI</b>	40,8	30,6	20,4	10,2	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	
a: über 3 Jahre SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)					

Im Maximalszenario werden mit Venlafaxin im Jahr 2013 knapp die Hälfte der Patienten der Zielpopulation versorgt. Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Venlafaxin zusätzlich zum Anteil von 5,6 % im Jahr 2010 42,6 % aller jährlich behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie von den dominierten Wirkstoffen (vgl. Tabelle 130). Im Jahr 2013 erhalten somit 48,2 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Venlafaxin.

Tabelle 131: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>Agomelatin</b>	2,1	2,1	2,1	2,1	effiziente Wirkstoffe, konstant <sup>a</sup>
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	
<b>Mirtazapin</b>	<b>13,5</b>	<b>17,6</b>	<b>21,6</b>	<b>25,7</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Bupropion</b>	0,5	0,5	0,4	0,4	dominierte Wirkstoffe, sinken um 25 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,9	1,7	1,5	
<b>SSRI</b>	40,8	37,4	34,0	30,6	
<b>Venlafaxin</b>	5,6	5,1	4,6	4,2	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	
a: über 3 Jahre SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)					

Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Mirtazapin zusätzlich zum bisherigen Anteil in der Zielpopulation von 13,5 % im Ausgangsjahr 2010 12,2 % (vgl. Tabelle 131) aller jährlich

behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie von dominierten Wirkstoffen. Im Jahr 2013 erhalten somit 25,7 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Mirtazapin.

Tabelle 132: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>Agomelatin</b>	2,1	2,1	2,1	2,1	effiziente Wirkstoffe, konstant <sup>a</sup>
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	
<b>Mirtazapin</b>	<b>13,5</b>	<b>25,7</b>	<b>37,9</b>	<b>50,2</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Bupropion</b>	0,5	0,4	0,3	0,1	dominierte Wirkstoffe, sinken um 75 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,5	1,0	0,5	
<b>SSRI</b>	40,8	30,6	20,4	10,2	
<b>Venlafaxin</b>	5,6	4,2	2,8	1,4	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	
a: über 3 Jahre					
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)					

Im Maximalszenario werden mit Mirtazapin im Jahr 2013 die Hälfte der Patienten der Zielpopulation versorgt. Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Mirtazapin zusätzlich 36,7 % der jährlich behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie von dominierten Wirkstoffen (vgl. Tabelle 132). Im Jahr 2013 erhalten somit 50,2 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Mirtazapin.

### 7.3.2.2 Ausgabenveränderungen auf Basis des Endpunkts „Remission, studienbelegter Zeitraum“

Die Ergebnisse der einzelnen Prognoseszenarien der Substitution verhalten sich nahezu linear proportional. Da Versicherte je dominiertem Wirkstoff und je Subgruppenmerkmal im Modell zu gleichen Teilen die neue Prüfsubstanz erhalten, kommt es – abgesehen von der Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises im Jahr 2011 – zu keinen sprunghaften Ausgabenveränderungen. Es werden jeweils die Ergebnisse des Minimal- und des Maximalszenarios erläutert. Diese beiden Prognoseszenarien werden auf Basis einer Längsschnittbetrachtung der Entwicklung von Verordnungsanteilen der Wirkstoffe im Arzneiverordnungs-Report [136] als realistische Unter- bzw. Obergrenze für eine forcierte Marktanteilsausweitung angesehen. Das Extremszenario von 100 % dient dem Ausweis der theoretisch möglichen Obergrenze der Ausgabenveränderung in diesem Modell.

### 7.3.2.2.1 Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin

Differenzen und Veränderungen werden stets in Relation zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios für die Zielpopulation in Höhe von 560,3 Mio. € (siehe Tabelle 127) ausgewiesen.

Tabelle 133: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	kein EP	Differenz	-	340 845 €	681 690 €	1 022 535 €
		Veränderung	-	0,06 %	0,12 %	0,18 %
	EP	Differenz	-870 047 €	-1 269 499 €	-1 668 950 €	-2 068 401 €
		Veränderung	-0,16 %	-0,23 %	-0,30 %	-0,37 %
75 %	kein EP	Differenz	-	1 022 535 €	2 045 070 €	3 067 604 €
		Veränderung	-	0,18 %	0,37 %	0,55 %
	EP	Differenz	-870 047 €	-2 068 401 €	-3 266 754 €	-4 465 107 €
		Veränderung	-0,16 %	-0,37 %	-0,58 %	-0,80 %
100 %	kein EP	Differenz	-	1 363 380 €	2 726 759 €	4 090 139 €
		Veränderung	-	0,24 %	0,49 %	0,73 %
	EP	Differenz	-870 047 €	-2 467 852 €	-4 065 656 €	-5 663 461 €
		Veränderung	-0,16 %	-0,44 %	-0,73 %	-1,01 %

kein EP: kein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz Venlafaxin wird weiterhin zum Preis des Referenzszenarios 2010 abgerechnet  
 EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet  
 Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)

### Substitution zum bisherigen Preis

Im Maximalszenario (75 % Substitution), bei dem sich der Anteil der Patienten mit Venlafaxin von 5,6 % im Jahr 2010 auf 48,2 % im Jahr 2013 erhöht (vgl. Tabelle 130), ergab sich bei Beibehaltung des Preises von Venlafaxin aus dem Jahr 2010 eine Steigerung der Gesamtausgaben für die Zielpopulation von 0,55 % bzw. 3,1 Mio. € im Vergleich zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios vor Substitution (vgl. Tabelle 133). Die Substitution mit Venlafaxin bei einer großen Zahl von Versicherten bewirkte eine in Relation zu den Gesamtausgaben geringe Ausgabenerhöhung. Wurden im Minimalszenario 25 % der Versicherten mit dominierten Wirkstoffen substituiert, bei dem der Anteil mit Venlafaxin versorgter Versicherter von 5,6 % auf 19,8 % steigt (vgl. Tabelle 129), resultierte eine Ausgabenerhöhung um 0,18 % bzw. 1,0 Mio. € (vgl. Tabelle 133).

### Substitution zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis

Wurde zusätzlich zur Substitution durch Venlafaxin zum Jahr 2011 der Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis umgesetzt, ergab sich im Maximalszenario eine

Ausgabenreduktion um 0,80 % bzw. 4,5 Mio. € im Minimalszenario eine Ausgabenreduktion um 0,37 % bzw. 2,1 Mio. €(vgl. Tabelle 133).

### 7.3.2.2.2 Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin

Differenzen und Veränderungen werden in Relation zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios für die Zielpopulation in Höhe von 560,3 Mio. €(siehe Tabelle 127) ausgewiesen.

Tabelle 134: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	kein EP	Differenz	-	-52 445 €	-104 891 €	-157 336 €
		Veränderung	-	-0,01 %	-0,02 %	-0,03 %
	EP	Differenz	-662 728 €	-915 257 €	-1 167 786 €	-1 420 315 €
		Veränderung	-0,12 %	-0,16 %	-0,21 %	-0,25 %
75 %	kein EP	Differenz	-	-157 336 €	-314 672 €	-472 009 €
		Veränderung	-	-0,03 %	-0,06 %	-0,08 %
	EP	Differenz	-662 728 €	-1 420 315 €	-2 177 902 €	-2 935 489 €
		Veränderung	-0,12 %	-0,25 %	-0,39 %	-0,52 %
100 %	kein EP	Differenz	-	-209 782 €	-419 563 €	-629 345 €
		Veränderung	-	-0,04 %	-0,07 %	-0,11 %
	EP	Differenz	-662 728 €	-1 672 844 €	-2 682 960 €	-3 693 076 €
		Veränderung	-0,12 %	-0,30 %	-0,48 %	-0,66 %

kein EP: kein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz Mirtazapin wird weiterhin zum Preis des Referenzszenarios 2010 abgerechnet  
EP: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet  
Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)

### Substitution zum bisherigen Preis

Im Maximalszenario, bei dem sich der Anteil der Patienten mit Mirtazapin von 13,5 % im Jahr 2010 auf 50,2 % im Jahr 2013 erhöht (vgl. Tabelle 132), wurde nach vollständiger Substitution im Jahr 2013 eine Reduktion der Gesamtausgaben um 0,08 % bzw. 0,5 Mio. € im Vergleich zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios im Ausgangsjahr 2010 ermittelt (vgl. Tabelle 134). Im Minimalszenario, bei dem der Anteil mit Mirtazapin versorgter Versicherter von 13,5 % auf 25,7 % steigt (vgl. Tabelle 131), betrug die Ausgabenreduktion 0,03 % bzw. 0,2 Mio. €(vgl. Tabelle 134).

### Substitution zum zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis

Wurde zusätzlich zur Substitution mit Mirtazapin zum Jahr 2011 der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis umgesetzt, ergab sich im Maximalszenario eine Ausgabenreduktion um

0,52 % bzw. 2,9 Mio. € im Minimalszenario eine Ausgabenreduktion von 0,25 % bzw. 1,4 Mio. € (vgl. Tabelle 134).

### 7.3.3 Ergebnisse auf Basis des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

#### 7.3.3.1 Prognoseszenarien auf Basis des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

Die Ergebnisse und die Effizienzgrenze des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont“ (siehe Abschnitt 6.7.2, Abbildung 17) dienen als Basis für die Prognoseszenarien. Prognostiziert wurde jeweils die Ausgabenveränderung, die sich ergibt, wenn die Substanzen, die in der Kosten-Nutzen-Bewertung dominiert wurden, nach und nach im Zeitraum von 3 Jahren substituiert werden. Trizyklische Antidepressiva (inklusive Maprotilin) verblieben als effiziente Wirkstoffgruppe konstant am Markt. Alle weiteren Wirkstoffe werden substituiert. Es werden dieselben Prognoseszenarien mit 25 % bzw. 75 % Substitution der dominierten Wirkstoffe im Zeitverlauf von 3 Jahren berechnet wie für den Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ (vgl. Abschnitt 7.3.2.1).

Tabelle 135: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	effizienter Wirkstoff, konstant <sup>a</sup>
<b>Venlafaxin</b>	<b>5,6</b>	<b>10,5</b>	<b>15,4</b>	<b>20,3</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Agomelatin</b>	2,1	1,9	1,7	1,5	dominierte Wirkstoffe, sinken um 25 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Bupropion</b>	0,5	0,5	0,4	0,4	
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,9	1,7	1,5	
<b>Mirtazapin</b>	13,5	12,4	11,2	10,1	
<b>SSRI</b>	40,8	37,4	34,0	30,6	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	

a: über 3 Jahre  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Die Substitution erfolgt linear über 3 Jahre. Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Venlafaxin zusätzlich 14,7 % (vgl. Tabelle 135) aller jährlich behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie der Zielpopulation von dominierten Wirkstoffen. Im Jahr 2013 erhalten somit 20,3 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Venlafaxin.

Tabelle 136: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Venlafaxin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	effizienter Wirkstoff, konstant <sup>a</sup>
<b>Venlafaxin</b>	<b>5,6</b>	<b>20,3</b>	<b>35,0</b>	<b>49,7</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Agomelatin</b>	2,1	1,5	1,0	0,5	dominierte Wirkstoffe, sinken um 75 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Bupropion</b>	0,5	0,4	0,3	0,1	
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,5	1,0	0,5	
<b>Mirtazapin</b>	13,5	10,1	6,7	3,4	
<b>SSRI</b>	40,8	30,6	20,4	10,2	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	

a: über 3 Jahre  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Im Maximalszenario werden mit Venlafaxin im Jahr 2013 knapp die Hälfte der Patienten der Zielpopulation versorgt. Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Venlafaxin zusätzlich zum Anteil von 5,6 % im Jahr 2010 44,1 % aller jährlich behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie von den dominierten Wirkstoffen (vgl. Tabelle 136). Im Jahr 2013 erhalten somit 49,7 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Venlafaxin.

Tabelle 137: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Minimalszenario, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	effizienter Wirkstoff, konstant <sup>a</sup>
<b>Mirtazapin</b>	<b>13,5</b>	<b>17,7</b>	<b>22,0</b>	<b>26,2</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Agomelatin</b>	2,1	1,9	1,7	1,5	dominierte Wirkstoffe, sinken um 25 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Bupropion</b>	0,5	0,5	0,4	0,4	
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,9	1,7	1,5	
<b>SSRI</b>	40,8	37,4	34,0	30,6	
<b>Venlafaxin</b>	5,6	5,1	4,6	4,2	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	

a: über 3 Jahre  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Mirtazapin zusätzlich zum bisherigen Anteil in der Zielpopulation von 13,5 % im Ausgangsjahr 2010 12,7 % (vgl. Tabelle 137) aller jährlich

behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie von dominierten Wirkstoffen. Im Jahr 2013 erhalten somit 26,2 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Mirtazapin.

Tabelle 138: Prognoseszenario der Entwicklung der Anteile an versorgten Versicherten für die Prüfsubstanz Mirtazapin für 3 Jahre, Maximalszenario, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

Jahr	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	
<b>TZA</b>	35,6	35,6	35,6	35,6	effizienter Wirkstoff, konstant <sup>a</sup>
<b>Mirtazapin</b>	<b>13,5</b>	<b>26,2</b>	<b>39,0</b>	<b>51,7</b>	<b>Prüfsubstanz, steigt<sup>a</sup></b>
<b>Agomelatin</b>	2,1	1,5	1,0	0,5	dominierte Wirkstoffe, sinken um 75 % <sup>a</sup> ihres Anteils in 2010
<b>Bupropion</b>	0,5	0,4	0,3	0,1	
<b>Duloxetin</b>	2,0	1,5	1,0	0,5	
<b>SSRI</b>	40,8	30,6	20,4	10,2	
<b>Venlafaxin</b>	5,6	4,2	2,8	1,4	
<b>Summe</b>	100	100	100	100	

a: über 3 Jahre  
SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Im Maximalszenario werden mit Mirtazapin im Jahr 2013 rund die Hälfte der Patienten der Zielpopulation versorgt. Im Hochlauf über 3 Jahre übernimmt Mirtazapin zusätzlich 38,2 % der jährlich behandelten Versicherten mit Erstlinientherapie von dominierten Wirkstoffen (vgl. Tabelle 138). Im Jahr 2013 erhalten somit 51,7 % der Zielpopulation eine Erstlinientherapie mit Mirtazapin.

### 7.3.3.2 Ausgabenveränderungen auf Basis des Endpunkts „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

#### 7.3.3.2.1 Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin

Differenzen und Veränderungen werden stets in Relation zu den Gesamtausgaben der Referenzszenarien für die Zielpopulation in Höhe von 560,3 Mio. € (siehe Tabelle 127) ausgewiesen.

Tabelle 139: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Venlafaxin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	kein EP	Differenz	-	285 067 €	285 067 €	855 201 €
		Veränderung	-	0,05 %	0,10 %	0,15 %
	EP	Differenz	-924 425 €	-1 454 462 €	-1 984 498 €	-2 514 535 €
		Veränderung	-0,17 %	-0,26 %	-0,35 %	-0,45 %
75 %	kein EP	Differenz	-	855 201 €	1 710 402 €	2 565 602 €
		Veränderung	-	0,15 %	0,31 %	0,46 %
	EP	Differenz	-924 425 €	-2 514 535 €	-4 104 644 €	-5 694 753 €
		Veränderung	-0,17 %	-0,45 %	-0,73 %	-1,02 %
100 %	kein EP	Differenz	-	1 140 268 €	2 280 535 €	3 420 803 €
		Veränderung	-	0,20 %	0,41 %	0,61 %
	EP	Differenz	-924 425 €	-3 044 571 €	-5 164 717 €	-7 284 863 €
		Veränderung	-0,17 %	-0,54 %	-0,92 %	-1,30 %

kein EP: kein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz Mirtazapin wird weiterhin zum Preis des Referenzszenarios 2010 abgerechnet  
EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet  
Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)

### Substitution zum bisherigen Preis

Im Maximalszenario (75 % Substitution), bei dem sich der Anteil der Patienten mit Venlafaxin von 5,6 % im Jahr 2010 auf 49,7 % im Jahr 2013 erhöht (vgl. Tabelle 136), ergab sich bei Beibehaltung des Preises von Venlafaxin aus dem Jahr 2010 eine Steigerung der Gesamtausgaben für die Zielpopulation von 0,46 % bzw. 2,6 Mio. € im Vergleich zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios vor Substitution (vgl. Tabelle 139). Die Substitution mit Venlafaxin bei einer großen Zahl von Versicherten bewirkte eine in Relation zu den Gesamtausgaben geringe Ausgabenerhöhung. Wurden im Minimalszenario 25 % der Versicherten mit dominierten Wirkstoffen substituiert, bei dem der Anteil mit Venlafaxin versorgter Versicherter von 5,6 % auf 20,3 % steigt (vgl. Tabelle 135), resultierte eine Ausgabenerhöhung um 0,15 % bzw. 0,9 Mio. € (Tabelle 139).

### Substitution zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis

Wurde zusätzlich zur Substitution durch Venlafaxin zum Jahr 2011 der Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis umgesetzt, ergab sich im Maximalszenario eine Ausgabenreduktion um 1,02 % bzw. 5,7 Mio. € im Minimalszenario eine Ausgabenreduktion um 0,45 % bzw. 2,5 Mio. € (vgl. Tabelle 139).



### 7.3.3.2.2 Ausgabenveränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin

Differenzen und Veränderungen werden in Relation zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios für die Zielpopulation in Höhe von 560,3 Mio. € (siehe Tabelle 127) ausgewiesen.

Tabelle 140: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Prognoseszenarien für Mirtazapin im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	kein EP	Differenz	-	-121 220 €	-242 440 €	-363 661 €
		Veränderung	-	-0,02 %	-0,04 %	-0,06 %
	EP	Differenz	-971 122 €	-1 397 896 €	-1 824 670 €	-2 251 444 €
		Veränderung	-0,17 %	-0,25 %	-0,33 %	-0,40 %
75 %	kein EP	Differenz	-	-363 661 €	-727 321 €	-1 090 982 €
		Veränderung	-	-0,06 %	-0,13 %	-0,19 %
	EP	Differenz	-971 122 €	-2 251 444 €	-3 531 766 €	-4 812 088 €
		Veränderung	-0,17 %	-0,40 %	-0,63 %	-0,86 %
100 %	kein EP	Differenz	-	-484 881 €	-969 762 €	-1 454 642 €
		Veränderung	-	-0,09 %	-0,17 %	-0,26 %
	EP	Differenz	-971 122 €	-2 678 218 €	-4 385 314 €	-6 092 410 €
		Veränderung	-0,17 %	-0,48 %	-0,78 %	-1,09 %

kein EP: kein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz Mirtazapin wird weiterhin zum Preis des Referenzszenarios 2010 abgerechnet  
EP: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet  
Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)

### Substitution zum bisherigen Preis

Im Maximalszenario, bei dem sich der Anteil der Patienten mit Mirtazapin von 13,5 % im Jahr 2010 auf 51,7 % im Jahr 2013 erhöht (vgl. Tabelle 138), wurde nach vollständiger Substitution im Jahr 2013 eine Reduktion der Gesamtausgaben um 0,19 % bzw. 1,1 Mio. € im Vergleich zu den Gesamtausgaben des Referenzszenarios im Ausgangsjahr 2010 ermittelt (vgl. Tabelle 140). Im Minimalszenario, bei dem der Anteil mit Mirtazapin versorgter Versicherter von 13,5 % auf 26,2 % steigt (vgl. Tabelle 137), betrug die Ausgabenreduktion 0,06 % bzw. 0,4 Mio. € (vgl. Tabelle 140).

### Substitution zum zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis

Wurde zusätzlich zur Substitution mit Mirtazapin zum Jahr 2011 der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis umgesetzt, ergab sich im Maximalszenario eine Ausgabenreduktion um 0,86 % bzw. 4,8 Mio. € im Minimalszenario eine Ausgabenreduktion um 0,40 % bzw. 2,3 Mio. € (vgl. Tabelle 140).

### 7.3.4 Sensitivitätsanalysen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse unter Berücksichtigung der Unsicherheit des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises

In den folgenden Tabellen sind die Veränderungen der Gesamtausgaben für die Zielpopulation im Referenzszenario des Jahres 2010 (560,3 Mio. €), abhängig von der für die Sensitivitätsanalyse berechneten Unter- bzw. Obergrenze des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises (vgl. Tabelle 122 bzw. Tabelle 125) dargestellt.

#### Venlafaxin

Tabelle 141: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Venlafaxin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 004 063 €	-1 517 543 €	-2 031 024 €	-2 544 504 €
		Veränderung	-0,18 %	-0,27 %	-0,36 %	-0,45 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-167 168 €	31 438 €	230 045 €	428 651 €
		Veränderung	-0,03 %	0,01 %	0,04 %	0,08 %
75 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 004 063 €	-2 544 504 €	-4 084 946 €	-5 625 388 €
		Veränderung	-0,18 %	-0,45 %	-0,73 %	-1,00 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-167 168 €	428 651 €	1 024 471 €	1 620 291 €
		Veränderung	-0,03 %	0,08 %	0,18 %	0,29 %
100 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 004 063 €	-3 057 985 €	-5 111 907 €	-7 165 830 €
		Veränderung	-0,18 %	-0,55 %	-0,91 %	-1,28 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-167 168 €	627 258 €	1 421 684 €	2 216 111 €
		Veränderung	-0,03 %	0,11 %	0,25 %	0,40 %
EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)						

Tabelle 142: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Venlafaxin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 076 157 €	-1 739 982 €	-2 403 807 €	-3 067 632 €
		Veränderung	-0,19 %	-0,31 %	-0,43 %	-0,55 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-672 182 €	-979 805 €	-1 287 428 €	-1 595 051 €
		Veränderung	-0,12 %	-0,17 %	-0,23 %	-0,28 %
75 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 076 157 €	-3 067 632 €	-5 059 106 €	-7 050 580 €
		Veränderung	-0,19 %	-0,55 %	-0,90 %	-1,26 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-672 182 €	-1 595 052 €	-2 517 920 €	-3 440 789 €
		Veränderung	-0,12 %	-0,28 %	-0,45 %	-0,61 %
100 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 076 157 €	-3 731 456 €	-6 386 756 €	-9 042 055 €
		Veränderung	-0,19 %	-0,67 %	-1,14 %	-1,61 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-672 182 €	-1 902 674 €	-3 133 166 €	-4 363 658 €
		Veränderung	-0,12 %	-0,34 %	-0,56 %	-0,78 %
EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet						
Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)						

### Mirtazapin

Tabelle 143: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Mirtazapin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 096 606 €	-1 480 127 €	-1 863 648 €	-2 247 169 €
		Veränderung	-0,20 %	-0,26 %	-0,33 %	-0,40 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-66 358 €	-138 837 €	-211 317 €	-283 796 €
		Veränderung	-0,01 %	-0,02 %	-0,04 %	-0,05 %
75 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 096 606 €	-2 247 169 €	-3 397 731 €	-4 548 294 €
		Veränderung	-0,20 %	-0,40 %	-0,61 %	-0,81 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-66 358 €	-283 796 €	-501 234 €	-718 673 €
		Veränderung	-0,01 %	-0,05 %	-0,09 %	-0,13 %
100 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 096 606 €	-2 630 690 €	-4 164 773 €	-5 698 857 €
		Veränderung	-0,20 %	-0,64 %	-1,03 %	-1,43 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-66 358 €	-356 276 €	-646 193 €	-936 111 €
		Veränderung	-0,01 %	-0,06 %	-0,12 %	-0,17 %
EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet						
Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)						

Tabelle 144: Ausgabendifferenzen und -veränderungen bei Substitution mit Mirtazapin zur Ober- und Untergrenze des Erstattungspreises im Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“

		Jahr	2010	2011	2012	2013
25 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 368 418 €	-1 920 197 €	-2 471 977 €	-3 023 756 €
		Veränderung	-0,24 %	-0,34 %	-0,44 %	-0,54 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-446 639 €	-708 390 €	-970 141 €	-1 231 892 €
		Veränderung	-0,08 %	-0,13 %	-0,17 %	-0,22 %
75 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 368 418 €	-3 023 756 €	-4 679 094 €	-6 334 433 €
		Veränderung	-0,24 %	-0,54 %	-0,84 %	-1,13 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-446 639 €	-1 231 892 €	-2 017 145 €	-2 802 397 €
		Veränderung	-0,08 %	-0,22 %	-0,36 %	-0,50 %
100 %	unterer EP (25 %)	Differenz	-1 368 418 €	-3 575 536 €	-5 782 653 €	-7 989 771 €
		Veränderung	-0,24 %	-0,64 %	-1,03 %	-1,43 %
	oberer EP (75 %)	Differenz	-446 639 €	-1 493 643 €	-2 540 646 €	-3 587 650 €
		Veränderung	-0,08 %	-0,27 %	-0,45 %	-0,64 %
EP: Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanz wird ab 2011 zum Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet Veränderung: Anteil Kostendifferenz an Gesamtausgaben im Referenzszenario 2010 (560,3 Mio. €)						

Im Vergleich zu den berechneten Veränderungen der Gesamtausgaben für die Zielpopulation mit dem Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis generiert eine Variation des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach oben (EP 75 %) oder unten (EP 25 %) in diesem Modell eine Abweichung der Veränderungen der Gesamtausgaben, die für das Maximalszenario (Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe) zwischen -1,26 % (vgl. Tabelle 142) und 0,29 % (vgl. Tabelle 141) variiert.

### 7.3.5 Ausgabenveränderung für alle Verordnungen der untersuchten Antidepressiva in der GKV

Im Folgenden handelt es sich nicht um eine Ausgaben-Einfluss-Analyse im strengen Sinne, wie sie auch nach den KNB-Methoden des IQWiG umgesetzt werden soll. Um dem Entscheidungsträger aber die Wirkung der Veränderung des Erstattungspreises für alle Verordnungen aufzuzeigen, die über die Zielpopulation hinaus verordnet werden, wurde die Ausgabenveränderung für die Arzneimittelverordnungen isoliert berechnet. Dafür wurden die gesamten Verordnungsmengen nach DDD für die untersuchten Wirkstoffe des Jahres 2010 für die GKV betrachtet, wie sie im Arzneiverordnungs-Report gelistet sind [136]. Die Verordnungsmengen wurden zwecks Ermittlung der Gesamtausgaben mit den in der Kosten-Nutzen-Bewertung verwendeten Preisen (siehe Abschnitt 6.4.4.2) bzw. für Venlafaxin und Mirtazapin mit den auf Basis dieser Preise ermittelten Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen (siehe Abschnitt 6.9) multipliziert. Für alle Verordnungen der Wirkstoffe ohne Bezug zur Zielpopulation der Kosten-Nutzen-Bewertung bzw. der Nutzenbewertung und

inklusive möglicher indikationsfremder Verordnungen ergaben sich für das Jahr 2010 Gesamtausgaben für die GKV zu wirtschaftlichen Preisen in Höhe von 436,3 Mio. € Laut KV45-Statistik der gesetzlichen Krankenversicherung [158] betragen im Jahr 2010 die Ausgaben der GKV 175 735 Mio. € Entsprechend beträgt der berechnete Anteil der Ausgaben für die untersuchten Wirkstoffe 0,25 % der Gesamtausgaben der GKV. Eine Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises für Venlafaxin basierend auf dem Endpunkt Remission (basierend auf dem Endpunkt Ansprechen) reduziert die Gesamtausgaben für Prüfsubstanzen und Komparatoren um 7,77 % bzw. um 33,9 Mio. € (8,09 % bzw. 35,3 Mio. €). Eine Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises für Mirtazapin ergibt basierend auf dem Endpunkt Remission (basierend auf dem Endpunkt Ansprechen) eine Ausgabenreduktion um 4,65 % bzw. 20,3 Mio. € (6,97 % bzw. 30,4 Mio. €).

Tabelle 145: Veränderung der gesamten Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2010 durch Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises

	keine Preis- anpassung	EP Remission Venlafaxin	EP Ansprechen Venlafaxin	EP Remission Mirtazapin	EP Ansprechen Mirtazapin
<b>GKV Ausgaben für Prüfsub- stanzen und Kom- paratoren 2010</b>	436 315 124 €	402 432 563 €	401 016 103 €	416 005 928 €	405 890 405 €
<b>Differenz</b>	-	-33 882 561 €	-35 299 021 €	-20 309 195 €	-30 424 719 €
<b>Veränderung</b>	-	-7,77 %	-8,09 %	-4,65 %	-6,97 %
EP „Remission“: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis gemäß Endpunkt „Remission, studienbelegter Zeitraum“ EP „Ansprechen“: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis gemäß Endpunkt „Ansprechen, studienbelegter Zeitraum“ Differenz: Ausgabendifferenz aufgrund Einführung des EP Veränderung: Anteil Ausgabendifferenz aufgrund EP an Gesamtausgaben GKV für Prüfsubstanzen und Komparatoren im Jahr 2010 (436,3 Mio. €) EP: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, GKV: gesetzliche Krankenversicherung					

Die Sensitivitätsanalysen mit den unteren und oberen Grenzen der Interquartilsregion des Erstattungspreises (vgl. Tabelle 122 und Tabelle 125) zeigen die entsprechenden Abweichungen nach oben und unten an (siehe Tabelle 146 im Vergleich zu Tabelle 145). Exemplarisch sei die Auswirkung für den Erstattungspreis für Venlafaxin im Endpunkt Ansprechen dargestellt: Bei einem Erstattungspreis am unteren Ende der Interquartilsregion (EP 25 %) erhöhen sich die Einsparungen um ca. 7 Mio. auf 9,62 % der Ausgaben für Antidepressiva, bei einem Erstattungspreis am oberen Ende der Interquartilsregion (EP 75 %) verringern sich die Einsparungen um etwa 9 Mio. auf 6,03 % der Ausgaben für Antidepressiva.

Tabelle 146: Sensitivitätsanalyse zur Veränderung der gesamten Arzneimittelausgaben der GKV im Jahr 2010 durch Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises

		EP Remission Venlafaxin	EP Ansprechen Venlafaxin	EP Remission Mirtazapin	EP Ansprechen Mirtazapin
<b>unterer EP (25 %)</b>	<b>Summe</b>	397 121 058 €	394 325 237 €	400 661 751 €	391 580 306 €
	<b>Differenz</b>	-39 194 066 €	-41 989 887 €	-35 653 373 €	-44 734 818 €
	<b>Veränderung</b>	-8,98 %	-9,62 %	-8,17 %	-10,25 %
<b>oberer EP (75 %)</b>	<b>Summe</b>	429 616 434 €	410 013 605 €	433 559 898 €	420 405 352 €
	<b>Differenz</b>	-6 698 690 €	-26 301 519 €	-2 755 226 €	-15 909 772 €
	<b>Veränderung</b>	-1,54 %	-6,03 %	-0,63 %	-3,65 %
unterer EP (25 %): Untergrenze der Interquartilsregion des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises oberer EP (75 %): Obergrenze der Interquartilsregion des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises EP: zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis, Prüfsubstanzen werden ab 2011 zum zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abgerechnet, GKV: gesetzliche Krankenversicherung					

### 7.3.6 Zusammenfassung Ausgaben-Einfluss-Analyse

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse auf Basis der Ergebnisse der Therapiekosten der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Erstattungspreise für Remission und Ansprechen zeigt, dass die Veränderung des Erstattungspreises sowohl für Venlafaxin als auch für Mirtazapin bei gleichzeitiger Umstellung von 75 % der dominierten Technologien (Maximalszenario) zu einer geringen Ausgabenreduktion für die Zielpopulation der 18- bis 65-jährigen Personen mit mittlerer bis schwerer Depression von maximal knapp 6 Mio. € oder maximal etwa 1 % der Gesamtausgaben für diese Zielpopulation führt. Auch wenn die Interquartilsregion der zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise einbezogen wird, ändert sich dieser Effekt nicht wesentlich nach oben oder unten.

Bei isolierter Betrachtung der Arzneimittelkosten allein für alle Verordnungen in der GKV zeigte sich eine deutlich höhere Reduktion der Gesamtausgaben im Spektrum von 4,6 bis 8,1 % bzw. von 0,63 % bis 10,25 % bei Beachtung aller möglichen Ober- bzw. Untergrenzen für den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aus den Sensitivitätsanalysen. Dabei sind die Antidepressiva nur für 0,25 % der Gesamtausgaben der GKV von 175 Mrd. € verantwortlich.

## **8 Orientierende Übersicht über den Aktualisierungsbedarf dieser Kosten-Nutzen-Bewertung**

Der vorliegende Bericht gibt die Ergebnisse für den Stand der Literaturrecherchen der Jahre 2010 (Nutzendaten und gesundheitsökonomische Evaluationen) bzw. 2011 (Kostendaten) wieder. In diesem Kapitel werden überblicksartig die Entwicklungen in der Studienlage zum Nutzen, zu den Kosten und zum Modellkonzept der Antidepressiva dargestellt.

Die letzten systematischen Recherchen für diese Kosten-Nutzen-Bewertung fanden zwischen Dezember 2010 und März 2011 statt. In Anbetracht des Umstands, dass sich im Projektverlauf mit der Einführung des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) die rechtlichen Vorgaben für das dem Projekt zugrunde liegende Verfahren änderten, wurden die Recherchen nicht systematisch aktualisiert.

Um einen Eindruck zu erhalten, ob seit dem letzten Recherchedatum Studien in relevantem Umfang veröffentlicht wurden, wurden fokussierte Recherchen für die Suche nach Nutzendaten, Kostenstudien und gesundheitsökonomischen Evaluationen durchgeführt. Außerdem erfolgte eine Aktualisierung der Arzneimittelkosten und weiterer Kostenbereiche.

Diese fokussierten Recherchen entsprechen nicht den üblichen Standards des Instituts bezüglich systematischer Recherchen. Daher besteht keinerlei Anspruch auf eine Vollständigkeit dieser Übersicht; sie soll vielmehr einer orientierenden Einschätzung zur Aktualität der Ergebnisse in diesem Bericht dienen. Die Ergebnisse im Bericht selbst (Kapitel 5 bis 7) wurden nicht aktualisiert.

### **8.1 Fokussierte Recherche nach Studien zu Nutzendaten, die seit dem 01.12.2010 veröffentlicht wurden**

Am 21.05.2013 wurde eine fokussierte Suche nach Primärstudien in PubMed durchgeführt.

Von 104 Treffern wurden nach Sichtung der Volltexte 11 Publikationen zu 12 Studien identifiziert [159-169], die potenziell relevante Daten enthalten. In einer Publikation von Oakes (2012) [165] wird über 2 Studien berichtet; in der Publikation von Dunlop (2012) [169] werden zusätzliche Auswertungen zur bereits eingeschlossenen PREVENT-Studie berichtet (nicht in der Tabelle erfasst). Tabelle 147 zeigt eine Übersicht zu den Publikationen, die potenziell für die Nutzenbewertung relevant sind.

Tabelle 147: Orientierende Übersicht über Studien zu Nutzen- und Schaden-Endpunkten, die seit der letzten Recherche (01.12.2010) veröffentlicht wurden

Studie	Studiendesign / Interventionen <sup>a</sup>	Zahl der randomisierten Patienten <sup>a</sup>	Studiendauer
<b>Venlafaxin vs. Placebo</b>			
Alvarez (2012) NCT00839423	RCT, doppelblind, parallel 1. Venlafaxin (75 mg bis 225 mg) 2. Placebo	Gesamtzahl: 219 1. 114 2. 105	6 Wochen <sup>b</sup>
Learned (2012) SND103288	RCT, doppelblind, parallel 1. Venlafaxin (75 mg bis 225 mg) 2. Placebo	Gesamtzahl: 259 1. 133 2. 126	10 Wochen <sup>b</sup>
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>			
Baldwin (2012) NCT00635219	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (60 mg) 2. Placebo	Gesamtzahl: 309 1. 157 2. 152	8 Wochen <sup>b</sup>
Katona (2012) NCT00811252	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (60 mg) 2. Placebo	Gesamtzahl: 296 1. 151 2. 145	8 Wochen
Gaynor (2011) NCT01070329	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (30 mg 1 W, dann 60 mg) 2. Placebo	Gesamtzahl: 527 1. 261 2. 266	8 Wochen
Gaynor (2011) NCT01000805	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (30 mg 1 W, dann 60 mg) 2. Placebo	Gesamtzahl: 528 1. 262 2. 266	8 Wochen
Oakes (2012) 12 W NCT00536471 9 Monate	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (30 mg 1 W, dann 60 mg) 2. Placebo (ab W8 Duloxetin möglich)	Gesamtzahl: 384 1. 257 2. 127	12 Wochen akut 9 Monate
Oakes (2012) 12 W NCT00536471 9 Monate	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (30 mg 1 W, dann 60 mg) 2. Placebo (ab W 8 Duloxetin möglich)	Gesamtzahl: 392 1. 261 2. 131	12 Wochen akut 9 Monate
Robinson (2012) NCT00406848	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin: 30 mg 1 W, dann 60 mg; nach 12 W (Akutphase) bis 120 mg 2. Placebo: nach 12 W Behandlung mit Duloxetin möglich	Gesamtzahl: 370 1. 249 2. 121	24 Wochen
<b>Duloxetin vs. Escitalopram</b>			
Bose (2012) NCT00384436	RCT, doppelblind, parallel 1. Duloxetin (60 mg) 2. Escitalopram (10 mg oder 20 mg)	Gesamtzahl: 484 1. 246 2. 238	8 Wochen <sup>b</sup>
<b>Mirtazapin</b>			
Banerjee (2011) HTA-SADD ISRCTN88882979	RCT, doppelblind, parallel 1. Sertralin (50 mg bis 150 mg) 2. Mirtazapin (15 mg bis 45 mg) 3. Placebo nach W 8 Dosierung nach Angaben des Arztes	Gesamtzahl: 326 1. 107 2. 108 3. 111	39 Wochen
a: Es werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsgruppen aufgeführt.			
b: Doppelblind-Phase			



Die Datenbasis für die Bewertung hat sich seit der letzten Recherche damit in einer Form erweitert, die eine Aktualisierung der Analysen erforderlich machen würde, um die Belastbarkeit der Ergebnisse der Bewertung sicherzustellen. Auf diese Aktualisierung wird aus den oben beschriebenen Gründen verzichtet.

## **8.2 Arzneimittelkosten inkl. Zuzahlungen für das Jahr 2013**

Zur Überprüfung von Änderungen der Arzneimittelkosten (inkl. Zuzahlungen) wurden die Preise aus der Lauer-Taxe mit dem Stand 15.05.2013 recherchiert. Diese Überprüfung ergab, dass sich die Arzneimittelpreise, der Apothekenrabatt und teilweise auch die Zuzahlungen und der Herstellerrabatt für alle Wirkstoff(gruppen) geändert haben. Am stärksten sind die Preise für die Wirkstoffe Venlafaxin, Mirtazapin und Fluoxetin gesunken. Venlafaxin ist seit dem 01.01.2012 festbetrags geregelt, Mirtazapin seit dem 01.07.2011. Für Fluoxetin wurde der Festbetrag zum 01.01.2013 deutlich gesenkt.

Die Arzneimittelkosten wurden analog zum Vorgehen im Vorbericht berechnet (vgl. Abschnitt 6.4.4.2). In Tabelle 148 werden die Arzneimittelkosten für die Bezugsjahre 2010 / 2011 (Stand des Ergebnisteils im vorliegenden Bericht) und 2012 / 2013 sowohl für die Standardtagesdosis als auch für die Summe der Arzneimittelkosten pro Patient für die Akutphase (Erstlinientherapie) einander gegenübergestellt. Wie im Vorbericht wurden die Preise über einen Einjahreszeitraum (zwischen 15.05.2012 und 15.05.2013) gemittelt, wenn sich in diesem Jahr der Apothekenabgabepreis und der Herstellerabgabepreis änderten. Für den Bezugszeitraum 2012 / 2013 wurde der aktuelle Apothekenrabatt von 1,75 € berechnet. Dem Zeitraum 2010 / 2011 wurde der damals gültige Apothekenrabatt von 2,05 € zugrunde gelegt. Die Veränderung dieses Rabatts ist jeweils in der Differenz der Kosten aus den beiden Betrachtungszeiträumen (siehe Tabelle 148) enthalten.

Tabelle 148: Veränderung der Arzneimittelkosten je Standardtagesdosis und im Akutzeitraum insgesamt

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Kosten Standardtagesdosis (€)			Summe Arzneimittelkosten für ambulant behandelte Patienten in der Akutphase <sup>b</sup> (€)		
		inkl. Zuzahlungen		Differenz 2010 / 2011 <sup>a</sup> und 2012 / 2013	inkl. Zuzahlungen		Differenz 2010 / 2011 <sup>a</sup> und 2012 / 2013
		2010 / 2011 <sup>a</sup>	2012 / 2013		2010 / 2011 <sup>a</sup>	2012 / 2013	
SNRI	Venlafaxin (Prüfsubstanz)	0,93	0,64	-0,29	55,75	38,47	-17,28
	Duloxetin (Prüfsubstanz)	2,46	2,42	-0,04	148,21	145,98	-2,23
SSRI	SSRI Leitsubstanz	0,37	0,31	-0,06	22,45	18,92	-3,53
	Citalopram	0,44	0,38	-0,06	26,28	22,66	-3,62
	Escitalopram	2,12	2,09	-0,03	127,41	125,92	-1,49
	Fluoxetin	0,43	0,32	-0,11	25,71	19,48	-6,23
	Fluvoxamin	0,52	0,53	0,01	31,60	31,68	0,08
	Paroxetin	0,37	0,31	-0,06	22,45	18,92	-3,53
	Sertralin	0,52	0,45	-0,07	31,56	27,35	-4,21
TZA	TZA Leitsubstanz	0,38	0,40	0,02	22,86	24,36	1,50
	Amitryptilin	0,48	0,50	0,02	28,95	30,35	1,40
	Clomipramin	1,00	1,01	0,01	60,31	60,71	0,40
	Imipramin	0,73	0,72	-0,01	43,96	43,36	-0,60
	Nortryptilin	0,58	0,58	0,00	35,17	34,69	-0,48
	Maprotilin	0,38	0,40	0,02	22,86	24,36	1,50
Sonstige	Trazodon	1,13	1,15	0,02	68,04	69,16	1,12
	Bupropion (Prüfsubstanz)	1,75	1,73	-0,02	105,27	104,38	-0,89
	Agomelatin	2,69	2,66	-0,03	162,00	159,97	-2,03
	Mirtazapin (Prüfsubstanz)	0,46	0,35	-0,11	27,98	21,12	-6,86

Quellen: Arzneiverordnungs-Report 2010 [146] und 2012 [170]

a: Die Kosten von 2010 / 2011 wurden nicht auf den Stand von 2012 / 2013 inflationiert.

b: Im Zustand „Depression ET (akut)“ wurden für 99,0 % der Patienten Arzneimittelkosten berechnet, da angenommen wurde, dass 1 % stationär behandelt wird.

Veränderung der verordnungstärksten Generika bei Venlafaxin, Citalopram und Fluoxetin für das Jahr 2012 gegenüber 2010: Venlafaxin (Heumann statt Hexal), Citalopram (Aliud Pharma statt 1 A Pharma), Fluoxetin (1 A Pharma statt Hexal)

ET: Erstlinientherapie, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Aus Tabelle 148 wird ersichtlich, dass die Kosten je Standardtagesdosis von Venlafaxin im Vergleich zu 2010 / 2011 um ca. 30 % gesunken sind. Für Mirtazapin sind die Kosten um ca. 25 % gesunken. Die Differenz der anderen beiden Prüfsubstanzen Bupropion und Duloxetin betrug 1 % bzw. 2 %.

Die Leitsubstanzen (entspricht dem jeweils günstigsten Vertreter einer Wirkstoffklasse) für die Wirkstoffgruppen SSRI und TZA haben sich trotz Preisschwankungen nicht verändert (d. h. weiterhin Paroxetin bei SSRI und Maprotilin bei TZA). Dies ist insofern erwähnenswert, als Paroxetin eine Preissenkung (16 %) erfuhr und Maprotilin die höchste Preissteigerung von 5 %. Der Preis des Komparators Trazodon stieg um 2 %, der von Agomelatin sank um 1 %.

Die dadurch analog entstehende Veränderung der Gesamtinputkosten je Arzneimittelstrategie in der Akutphase ist ebenfalls in Tabelle 148 abgebildet.

Wenn sich durch die Aktualisierung der Daten zum Nutzen Effizienzgrenzen für den 12-Monats-Zeitraum zeichnen ließen, müssten auch die Kosten für die Zweitlinientherapie berechnet werden. Zusätzlich zu den oben abgebildeten Veränderungen der Preise müssten für die Therapieoptionen Wechsel und Kombination auch die Anteile für die Wirkstoffe aktualisiert werden.

### **Abschätzung des Einflusses einer Aktualisierung der Kosten auf die Effizienzgrenze und NHB-Erwartungswerte**

Die in Tabelle 148 dargestellten Arzneimittelkosten für die Akutphase sind Inputparameter des Modells und ermöglichen daher nicht, die Auswirkung auf die Effizienzgrenzen und die NHB-Werte direkt zu quantifizieren; diese müssten über das Modell neu berechnet werden. Die Veränderung der Arzneimittelkosten, die als Inputparameter in das Modell eingehen, ist bis auf die der Prüfsubstanzen Venlafaxin und Mirtazapin vergleichsweise gering.

### **8.3 Weitere Kostenbereiche für das Jahr 2013**

Die Überprüfung der weiteren Kostenbereiche ergab ebenfalls Veränderungen. Das Vorgehen in diesen Kostenbereichen orientierte sich an der in den Abschnitten 6.4.4.1 bis 6.4.4.7 erläuterten Beschreibung und den Ergebnissen für die Leistungsbereiche ambulant, stationär, Psychotherapie, Rehabilitation, indirekte Kosten und Zuzahlungen. Änderungen in diesen Kostenbereichen wirken sich weniger im ersten Zyklus als in den Folgezyklen strategiebezogen aus. Die Veränderungen in diesen Leistungsbereichen werden rein qualitativ beschrieben; es werden keine Kosten neu berechnet. Die Überprüfung ergab folgende Änderungen in den Leistungsbereichen:

Für die Leistungsbereiche ambulante Versorgung und Psychotherapie veränderten sich die EBM-Ziffern nicht. Der Orientierungspunktwert blieb im Jahr 2012 mit 3,5048 Cent stabil wie in den beiden Jahre zuvor. Für das Jahr 2013 wurde der Punktwert auf 3,5363 Cent

angehoben [171]. Dadurch steigen die Kosten für ambulante Leistungen und Psychotherapie für alle Strategien geringfügig an.

Für den Leistungsbereich stationäre Versorgung müssten die GKV-Routinedaten neu ausgewertet werden, um Veränderungen abzubilden. Weil keine strategiebezogene unterschiedliche Hospitalisierungsrate in der Akutphase angenommen werden kann, sind keine strategiespezifisch unterschiedlichen Kosten zu erwarten. Um für die veränderten Kosten eine orientierende Schätzung vorzunehmen, kann der Verbraucherpreisindex für Gesundheitspflege herangezogen werden; demnach wären die Kosten für den stationären Bereich im Vergleich zum Jahr 2011 um 2,5 % angestiegen [172]. Seit Anfang 2013 wurden die Pauschalierenden Entgelte Psychiatrie und Psychosomatik (PEPP) eingeführt. Diese neue Vergütungsform wurde bisher nur in einem Teil der Krankenhäuser umgesetzt [173]. Die Veränderung der stationären Kosten durch das neue Entgeltsystem kann daher zu diesem Zeitpunkt nicht valide abgeschätzt werden.

Für die Leistungsbereiche Rehabilitation und indirekte Kosten wäre ebenfalls eine Neuauswertung der GKV-Routinedaten bzw. der Daten der DRV notwendig. Jedoch fallen diese Kostenbereiche nicht im studienbelegten Zeitraum von 2 Monaten an bzw. sind nicht Teil der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft und müssten nur dann neu berechnet werden, wenn sich durch die Aktualisierung der Daten zum Nutzen Effizienzgrenzen für den 12-Monats-Zeitraum zeichnen ließen.

Für den Leistungsbereich Zuzahlungen ergibt der Abgleich der Jahre 2011 und 2013, dass im ambulanten Bereich lediglich die Praxisgebühr für die ärztliche Behandlung (10 € pro Quartal) entfallen ist [174]. Die Zuzahlungen für ambulante Leistungen sinken daher einheitlich für alle Strategien durch den Wegfall der Praxisgebühr seit Anfang des Jahres 2013.

### **Abschätzung des Einflusses einer Aktualisierung der Kosten auf die Effizienzgrenze und NHB-Erwartungswerte**

Der geringfügige Kostenanstieg in den Leistungsbereichen ambulant und Psychotherapie wirkt sich weniger im Akutzyklus als in den Folgezyklen strategiebezogen aus, da der Anstieg in den ersten Behandlungswochen des Akutzyklus für alle Strategien gleich hoch ist. Im Leistungsbereich stationäre Versorgung sind ebenfalls allenfalls über alle Strategien hinweg gleichverteilte Auswirkungen zu vermuten. Die Leistungsbereiche Rehabilitation und indirekte Kosten spielen im Akutzustand eine untergeordnete bzw. keine Rolle. Im Leistungsbereich Zuzahlungen sind durch den einheitlichen Wegfall der Praxisgebühr ebenfalls keine Änderungen in Bezug auf den Verlauf der Effizienzgrenzen oder NHB-Werte zu erwarten.

Insgesamt ist bei der Ermittlung der Effizienzgrenze (und der die Effizienzgrenze bildenden Wirkstoffe sowie der Prüfsubstanzen) im Akutzeitraum keine große Änderung durch die weiteren Kostenbereiche zu erwarten. Die deterministischen Sensitivitätsanalysen auf Basis

der Daten bis 2010 / 2011 zeigten außerdem, dass die NHB-Werte robust gegenüber der Variation der weiteren Kostenparameter sind.

#### 8.4 Fokussierte Recherche nach Kostenstudien, die seit dem 31.03.2011 veröffentlicht wurden

Die ursprüngliche Recherche nach Kostenstudien vom 31.03.2011 verfolgte vorrangig das Ziel, die Kostenangaben der Studien, soweit möglich, für einen Ergebnisabgleich heranzuziehen und die Methoden zur Kostenbestimmung zu vergleichen (vgl. Abschnitt 6.1.3.7).

Es wurde zuletzt am 05.06.2013 eine fokussierte Suche nach Kostenstudien in MEDLINE und EMBASE durchgeführt.

Von 291 Treffern wurden nach Sichtung der Volltexte 4 Publikationen identifiziert, die relevante Daten enthalten könnten. Tabelle 149 zeigt eine Übersicht über diese Publikationen, die für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevant sein könnten.

Lediglich eine Studie wurde für den Ergebnisabgleich berücksichtigt, in der ebenfalls GKV-Routinedaten analysiert wurden (siehe Tabelle 150 bis Tabelle 152 sowie Abschnitt 9.2.2).

Tabelle 149: Für den Ergebnisabgleich identifizierte Kostenstudien aus der fokussierten Recherche

Publikation	Zitat	Publikationstyp	Zeithorizont	Einschluss in einen zu aktualisierenden Bericht
Gensichen et al. 2013	[175]	Kosten-Effektivitäts-Analyse auf Basis eines pragmatischen RCT	24 Monate	Kein Ergebnisabgleich, da Kosten nicht spezifisch für die Diagnose Depression erhoben. Weiterhin ist die Diagnose Depression in der Studienpopulation nicht präzisiert.
Kleine-Budde et al. 2012	[55]	Kostenstudie basierend auf Abrechnungsdaten	3 Jahre	Ergebnisvergleich für ambulante Kosten, stationäre Kosten und Psychotherapie
Luppa et al. 2012	[176]	systematische Übersicht	n. g.	kein Ergebnisabgleich, da nur teilweise deutscher Kontext
Luppa et al. 2013	[177]	prospektive Kostenstudie basierend auf einer Patientenbefragung	4,5 Jahre	kein Ergebnisvergleich, da Kostenergebnisse bereits in Luppa et al. 2008 a und b [141,142] vorhanden und diskutiert
EK: Einschlusskriterium Kosten, n. g.: nicht genannt, RCT: Randomized Controlled Trial				

Tabelle 150: Studiencharakteristika der für den Ergebnisabgleich verwendeten Kostenstudie aus der fokussierten Recherche

Autor / Jahr	Relevante Einschlusskriterien Studienpopulation	Charakterisierung Studienpopulation	Bestimmung der Diagnose	Repräsentativität
Kleine-Budde et al. 2012	Versicherte der AOK Plus Sachsen und Thüringen mit Depression (F32 bis F33) im ambulanten und stationären Bereich von 2007 bis 2009	N = 117 220 davon: schwere Depression (9,5 %), mittelgradig (15,4 %), leicht (6,2 %), sonstige / nicht näher bezeichnet (68,9 %) Durchschnittsalter: 64,5 ± 15,3 Jahre Anteil Frauen: 77,6 %	ICD-10-Diagnosekriterien	Datenbank mit rund 400 000 Personen, gesamte ambulante und stationäre Behandlung
ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems				

Tabelle 151: Vorgehen Kostenbestimmung in der verwendeten Kostenstudie zum Ergebnisabgleich

Autor / Jahr	Perspektive	Ansatz Kostenbestimmung	Kostenkomponenten	Mengengerüst	Preise (Quelle / Jahr)
Kleine-Budde et al. 2012	GKV	Bottom-Up	direkte Kosten je Leistungsbereich ambulante Kosten (Behandlung bei Hausarzt, Psychotherapeut, Psychiater, sonstigem Facharzt), Arzneimittelkosten, stationäre Kosten nach Subgruppen Alter, Geschlecht, Region, Versichertenstatus, Diagnose und Krankheitsschwere	Analyse der Inanspruchnahme auf Basis von GKV-Routinedaten Jahr 2007–2009	Abrechnungsdaten der AOK Plus Sachsen und Thüringen 2007–2009

Tabelle 152: Ergebnisse der verwendeten Kostenstudie zum Ergebnisabgleich: durchschnittliche Kosten pro Patient und Kostenbereich (€)

Autor / Jahr	Basisjahr Bezugszeitraum / Untersuchungszeitraum Diskontierung	Arzneimittel	Ambulante Versorgung	Stationäre Versorgung	Zuzahlungen	Sonstige	Gesamt
Kleine-Budde et al. 2012	2009 Jahr keine Diskontierung	134	112	191	n. g.	n. g.	436

### 8.5 Fokussierte Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien / Modellen, die seit dem 03.01.2011 veröffentlicht wurden

Die ursprüngliche Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien vom 03.01.2011 verfolgte das Ziel, einerseits bereits bestehende Modelle zu identifizieren und Anregungen für die Modellerstellung bzw. für die Modellstruktur zu erlangen; andererseits sollte das vom IQWiG erstellte Modell mit anderen schon vorhandenen Modellen und ihren grundlegenden Annahmen und Ergebnissen abgeglichen werden (vgl. Abschnitt 6.1.2.4).

Die fokussierte Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien und Modellen beschränkte sich auf das zweite Ziel, den Ergebnisabgleich. Am 05.06.2013 wurde eine fokussierte Suche nach gesundheitsökonomischen Studien in MEDLINE und EMBASE durchgeführt.

Von 163 Treffern wurden nach Sichtung der Volltexte 11 Publikationen identifiziert, die relevante Daten enthalten könnten. Tabelle 153 zeigt eine Übersicht über diese Publikationen, die potenziell für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevant sind.

Da keine der identifizierten Studien für den deutschen Versorgungskontext durchgeführt wurde, wurden sie für den Ergebnisabgleich mit der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 153: Gesundheitsökonomische Studien / Modelle zum Ergebnisabgleich

Publikation	Zitat	Versorgungskontext	Modelltyp	Berücksichtigung in einem zu aktualisierenden Bericht
Leelahanj 2010a	[178]	Thailand	Entscheidungsbaum	nein
Leelahanj 2010b	[179]	Thailand	Entscheidungsbaum	nein
Leelahanj 2012	[180]	Thailand	Entscheidungsbaum	nein
Maniadakis et al. 2013	[181]	Griechenland	Markov-Modell	nein
Mencacci et al. 2013	[182]	Italien	Entscheidungsbaum	nein
Nordström et al. 2012	[183]	Schweden	Entscheidungsbaum	nein
Nuijten et al. 2012	[184]	Niederlande	Entscheidungsbaum	nein
Ramsberg et al. 2012	[185]	Schweden	Entscheidungsbaum	nein
Siskind et al. 2010	[186]	Chile	Markov-Modell	nein
Solomon et al. 2013	[187]	Australien	Markov-Modell	nein
Zimovetz et al. 2012	[188]	multinational	Entscheidungsbaum	nein

### 8.6 Aktualisierungsbedarf der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Für die Aktualisierung der Ausgaben-Einfluss-Analyse ist neben der Verwendung der in Abschnitt 8.2 beschriebenen neuen Arzneimittelpreise auch eine erneute Auswertung der

GKV-Routinedaten für das Jahr 2012 nötig. In Anbetracht dessen, dass sich im Projektverlauf die Rechtsgrundlage für das dem Projekt zugrunde liegende Verfahren geändert hat, wurde die Ausgaben-Einfluss-Analyse nicht aktualisiert.

### **8.7 Ergebnis der Prüfung des Aktualisierungsbedarfs dieser Kosten-Nutzen-Bewertung**

Das vorliegende Kapitel 8 zeigt, dass es aufgrund neuer Daten einen Aktualisierungsbedarf dieser Kosten-Nutzen-Bewertung gibt. Eine Aktualisierung selbst wurde nicht vorgenommen aufgrund der mit der Einführung des AMNOG geänderten rechtlichen Vorgaben für das Institut. Die konkreten Ergebnisse geben den Stand des Jahres 2010 bzw. 2011 wieder.



## 9 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 9.4. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten 9.1 bis 9.3 noch nicht adressiert wurden.

### 9.1 Diskussion der Nutzenbewertung

#### 9.1.1 Datengrundlage

Bei der Nutzenbewertung im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln ist es das Ziel des IQWiG, die Bewertung auf einer möglichst breiten und unverzerrten Datenbasis vorzunehmen und so zu einer validen Grundlage der Nutzenkomponente zu kommen. Durch die systematische Recherche und den Einschluss veröffentlichter und unveröffentlichter Daten wurde durch die vorgeschalteten Nutzenbewertungen bereits eine umfangreiche Evidenzbasis hierzu geschaffen. Für die Bewertung der Prüfsubstanzen stellt der zugrunde gelegte Studienpool eine adäquate Datengrundlage dar.

Im Rahmen der ergänzenden Nutzenbewertung, welche zur Aktualisierung der Datengrundlage für diesen Bericht durchgeführt wurde, konnten weitere relevante Studien eingeschlossen bzw. zusätzliche Daten berücksichtigt werden. Dies waren insgesamt 10 Studien, von denen eine Studie Mirtazapin mit Placebo (E-1639) und 9 Studien Agomelatin mit Placebo (CL3-021, CL3-026, CL3-041, CL3-042, CL3-043) und / oder einem aktiven Komparator (CL2-014, CL3-022, CL3-023, CL3-024) verglichen.

Die systematische Literaturrecherche im Rahmen dieses Projekts erfasste ausschließlich Studien, die mindestens eine der Prüfsubstanzen untersuchten. Der Studienpool stellt deshalb keine vollständige Zusammenfassung aller Studien bzw. aller Substanzen zu Antidepressiva dar. Für die Prüfsubstanzen Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin und Bupropion wurde der öffentlich verfügbare Informationspool in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen durch umfangreiche zuvor unveröffentlichte Studieninformationen der pharmazeutischen Unternehmen ergänzt. Dadurch wurde eine Verzerrung der Ergebnisse durch Publikationsbias minimiert. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass ein Publikationsbias gerade bei den Antidepressiva sehr ausgeprägt ist [189-191]. Es erschien deshalb nicht sinnvoll, den Studienpool durch Einschluss der öffentlich verfügbaren Studien zu den Komparatoren dem Einfluss von Publikationsbias auszusetzen. Darüber hinaus weist eine aktuelle Publikation darauf hin, dass indirekte Vergleiche anfällig für Verzerrungen durch einen Publikationsbias bei einzelnen Wirkstoffen eines Netzwerks sind [192]. Für den Komparator Agomelatin wurde zusätzliche Evidenz über die systematische Literaturrecherche nach den Prüfsubstanzen hinaus eingeschlossen. Dazu wurden die Studien, die im EPAR des Wirkstoffs aufgelistet waren, berücksichtigt. Dieser Studienpool ist bezüglich der Studien ebenfalls nicht durch Publikationsbias gefährdet.

Das gewählte Vorgehen zur Recherche stellt in der vorliegenden Konstellation von Daten aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung und indikationsspezifisch nachgewiesener Problematik von Publikationsbias ein adäquates Vorgehen dar. Es verbleibt jedoch die Einschränkung, dass Komparatoren nicht in das Netzwerk aufgenommen wurden, wenn sie nicht mit einer der Prüfsubstanzen in Studien verglichen worden waren (zum Beispiel Johanniskraut). Diese Einschränkung würde relevant, wenn dieser Komparator bei mindestens einem der Endpunkte die Effizienzgrenze mitbestimmte. Es bleibt unklar, ob im vorliegenden Projekt diese Situation hätte eintreffen können. Die Entscheidung über die geeignete Recherchestrategie zur Bildung eines Studienpools für einen adjustierten indirekten Vergleich ist projektabhängig zu treffen.

### **9.1.2 Ergebnisse der Meta-Analysen und adjustierten indirekten Vergleiche**

#### **Zielsetzung der Nutzenbewertung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung**

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der vorgeschalteten Nutzenbewertungen in Abhängigkeit von der aktuellen Datenlage ergänzt. Dies erfolgte mit dem Ziel, Effizienzgrenzen im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung über alle versorgungsrelevanten medikamentösen Behandlungsalternativen erstellen zu können. Im Zuge der Ergänzung der vorgeschalteten Nutzenbewertungen wurden die Studienpools zusätzlich durch Berücksichtigung projektspezifischer Aspekte an die Anforderungen der Kosten-Nutzen-Bewertung angepasst. Ergebnis war hierbei jeweils ein Studienpool pro Endpunkt, welcher eine gemeinsame Analyse zuließ und somit geeignet war, für die Kosten-Nutzen-Bewertung umfassende Nutzendaten zur Verfügung zu stellen.

#### **Meta-Analysen der direkten Vergleiche: Heterogenität**

Um die adjustierten indirekten Vergleiche gemäß den Anforderungen der Kosten-Nutzen-Bewertung errechnen zu können, mussten neue Daten in bestehende oder neue Meta-Analysen integriert und die paarweisen Vergleiche auf bedeutsame Heterogenität überprüft werden. Die endpunktspezifischen Meta-Analysen wiesen selten bedeutsame Heterogenität auf, die unerklärbar war oder zu weiteren Entscheidungen zum Studienpool führte. So ergab sich für die Endpunkte Remission, Ansprechen, Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) jeweils eine Meta-Analyse, in der bedeutsame Heterogenität auftrat. Die Heterogenität im Endpunkt Ansprechen konnte durch den Effektmodifikator Alter erklärt werden; daher flossen nur Studien ohne ausschließlich ältere Patienten in den Studienpool ein (Vergleich von Agomelatin und Placebo und von Venlafaxin und Placebo). Heterogenität im Vergleich von Agomelatin und Placebo für die Endpunkte Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) wurde jeweils durch dieselben beiden Studien verursacht. Hier blieb die Ursache für die Heterogenität ungeklärt, und beide Studien wurden ausgeschlossen. Im Vergleich von Venlafaxin und Duloxetin ergab sich ebenfalls unerklärbare Heterogenität im Endpunkt Remission, und beide dem Vergleich zugrunde liegenden Studien wurden ausgeschlossen.

Insbesondere die Ergebnisse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) wiesen Heterogenität auf, die weitere Entscheidungen zum Umgang erforderlich machte. Im Vergleich von Venlafaxin und Placebo trat Heterogenität auf, die durch ein hohes Verzerrungspotenzial der Studien erklärbar war und zum Ausschluss von 5 Studien führte. 3 dieser Studien waren 3-armig, und der Studienausschluss führte zum generellen Ausschluss des Placebovergleichs aus dem Netzwerk. Unerklärte Heterogenität im Vergleich Mirtazapin vs. Placebo mit Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen bedingte die Auftrennung der SSRI-Klasse in Einzelsubstanzen. Dies zog weitere Heterogenitätsprüfungen der Komparator- und Prüfsubstanzvergleiche nach sich.

Bei bedeutsamer Heterogenität, die unerklärt blieb, wurden Sensitivitätsanalysen auf der Ebene der adjustierten indirekten Vergleiche gerechnet und betrachtet. 2 Studien zum Vergleich von Duloxetin und Escitalopram wurden aufgrund unerklärter Heterogenität aus dem Studienpool zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) ausgeschlossen, wobei eine der Studien einen statistisch signifikanten Vorteil von Escitalopram, die zweite Studie einen nicht statistisch signifikanten Vorteil von Escitalopram zeigte (die Effekte waren gleichgerichtet). Da dieser Vergleich nur auf 2 Studien basierte, konnte er nach Ausschluss der beiden Studien nicht im Netzwerk zur Berechnung des Hauptergebnisses verbleiben, wurde jedoch in einer Sensitivitätsanalyse unter Einschluss der beiden Studien berücksichtigt. Diese Sensitivitätsanalyse wurde darüber hinaus nicht mehr im Kontext der Effizienzgrenzen berücksichtigt, da die Szenarioanalyse 2 mit Effektschätzern aus dem Studienpool mit allen Studien für die Einschätzung der Robustheit der im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung verwendeten Schätzer nach Ausschluss von Studien aus dem Netzwerk als ausreichend eingestuft wurde (siehe Abschnitt 6.8.3). Die Vorgehensweise im Umgang mit Heterogenität entspricht den Allgemeinen Methoden des Instituts. Bei keinem der genannten Endpunkte wurden bestimmte Vergleiche oder Substanzen übervorteilt bzw. benachteiligt, da sich Studienausschlüsse auf verschiedene Wirkstoffvergleiche verteilten.

### **Resultierende Netzwerke: Datendichte**

Bei Endpunkten, für die MTC Meta-Analysen gerechnet wurden, wurde die Anzahl der paarweisen Studienvergleiche mit den möglichen Wirkstoffpaaren im Netzwerk verglichen, um eine Einschätzung der Datendichte zu ermöglichen. Je mehr paarweise Studienvergleiche ein Netzwerk untermauern, desto höher ist die Datendichte.

Bei 2 Endpunkten (Remission und Ansprechen) waren zwischen 3- und 4-mal so viele paarweise Studienvergleiche wie mögliche Wirkstoffpaare verfügbar. Bei 2 weiteren Endpunkten waren diese Werte geringer. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) war das Netzwerk kleiner, zu 4 der 6 möglichen Wirkstoffvergleiche lagen direkte Daten aus insgesamt 6 Studien vor. Das Netzwerk zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) verband aufgrund der Auftrennung der SSRI-Klasse viele Wirkstoffpaare, es gab jedoch verhältnismäßig wenig paarweise Studienvergleiche (1,7-mal so viele paarweise Studienvergleiche wie mögliche Wirkstoffpaare, wobei zu 39,7 % der

Wirkstoffpaare direkte studienbasierte Daten vorlagen), was zu einer geringeren Datendichte führte.

Im Rahmen von MTC Meta-Analysen werden direkte und indirekte Evidenz miteinander kombiniert. Liegt einem direkten Schätzer bereits eine große Anzahl von Studien zugrunde, ist der Einfluss indirekter Evidenz geringer, als wenn nur wenige direkt vergleichende Studien vorliegen. Entsprechend werden sich in der Regel in Netzwerken mit hoher Datendichte weniger Unterschiede der statistischen Signifikanz, Effektgröße oder -richtung zeigen als in Netzwerken mit geringer Datendichte. Weiterhin lässt sich, wie bei Meta-Analysen auch, bei MTC Meta-Analysen ein Zusammenhang zwischen Datendichte und Präzision des Schätzers beobachten.

Die Betrachtung der Datendichte dient hauptsächlich der Begründung gefundener Situationen in Heterogenitäts- und Konsistenzprüfungen sowie der Ergebnisse der jeweiligen MTCs. Insgesamt ergaben sich keine generellen Einschränkungen der Netzwerke für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung.

#### **Adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher: Ergebnisse**

Die Netzwerke zu Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) waren sternförmig, weswegen auf einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [64] zurückgegriffen werden konnte. Indirekte Evidenz ergab sich somit ausschließlich für Vergleiche, zu denen keine direkt vergleichenden Studien vorlagen, potenzielle Inkonsistenz trat somit nicht auf. Es wurden breite KI bei einer der Analysen zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) beobachtet, die jedoch auf die KI aus den direkten Vergleichen zurückführbar waren. Insgesamt wurden diese Daten als adäquate Grundlage für die Kosten-Nutzen-Bewertung interpretiert.

#### **Mixed Treatment Comparisons: Hauptergebnisse**

Für folgende Endpunkte wurde die Datenbasis der Kosten-Nutzen-Bewertung anhand von MTC Meta-Analysen ermittelt: Remission, Ansprechen, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (operationalisiert anhand des QLDS). Die MTC-Ergebnisse basierend auf den konsistenten Netzwerken stellten die Hauptergebnisse dar. Ferner wurden im Rahmen der MTC Meta-Analysen spezielle Modellannahmen untersucht. Hierzu zählte sowohl die Annahme der Konsistenz im Netzwerk als auch A-priori-Verteilungsannahmen (siehe Abschnitt 5.1.7.3 zum Vorgehen der Informationssynthese sowie Abschnitt 5.1.7.4 zur Ergebnissicherheit).

#### ***Auffälligkeiten im Vergleich der Hauptergebnisse mit den nicht konsistenten Schätzern (alle Studien): Auswirkung der Konsistenzprüfung auf die MTC-Effektschätzer***

Der Abgleich der Hauptergebnisse mit den MTC-Ergebnissen aus den nicht konsistenten, auf allen Studien im Netzwerk basierten Studienpools ermöglichte eine Einschätzung der Auswirkung der Konsistenzprüfung auf die MTC-Effektschätzer. Insgesamt führten die

Konsistenzprüfungen zu Studienausschlüssen von unter 10 % des Gesamtpools aller Studienvergleiche. Bei 2 der 3 MTC Meta-Analysen, bei denen eine Konsistenzprüfung durchgeführt wurde, lag dieser Wert mit 4 % und 6 % sogar deutlich niedriger. Diese Quote von Studienausschlüssen wurde als unkritisch bewertet. Außerdem war zu beobachten, dass die zur Konsistenzgewinnung ausgeschlossenen Studien gut über die Wirkstoffvergleiche verteilt waren, was die Interpretation der MTC-Ergebnisse insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung unterstützte. Durch die Berücksichtigung der Ergebnisse vor und nach Konsistenzprüfung im Rahmen von Sensitivitätsanalysen der Kosten-Nutzen-Bewertung konnte der mit der Konsistenzprüfung verbundenen Unsicherheit im Kontext der Effizienzgrenzen Rechnung getragen werden (siehe Abschnitt 6.8.3).

### ***Auffälligkeiten im Vergleich der Hauptegebnisse mit den direkten Schätzern***

Die MTC-Hauptegebnisse wurden standardmäßig mit den direkten Effektschätzern (soweit vorhanden) verglichen. Hierbei waren Situationen beobachtbar, in denen es zu Änderungen der Signifikanz, Effektrichtung oder Effektgröße kam. Diese sind in Abschnitt 5.3 jeweils endpunktspezifisch dargestellt. Die Netzwerke umfassten eine unterschiedliche Anzahl von Wirkstoffvergleichen, für die unterschiedlich viele direkte Vergleiche verfügbar waren. Beim Endpunkt Remission wurde bei 4 der vorhandenen 14 Wirkstoffvergleiche, für die direkte Schätzer vorlagen, also bei 29 %, eine Auffälligkeit beobachtet. Für die Endpunkte Ansprechen, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) ergaben sich analog 38 %, 45 % und 50 % Abweichungen. Im Gegensatz zum Endpunkt Remission, bei dem sich keine erhebliche Änderung der Effektgröße und / oder Effektrichtung ergab, stellte ungefähr die Hälfte der Auffälligkeiten bei den anderen Endpunkten eine solche Änderung dar. Lagen solche Änderungen der Effektrichtung oder -größe vor, so waren nahezu alle betroffenen Effektschätzer nicht signifikant und / oder jeweils in den Intervallen des anderen Schätzers enthalten. Zusammenfassend wurden die MTC-Ergebnisse insgesamt als adäquate Grundlage für die weitere Verarbeitung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung angesehen. Diese Schlussfolgerung war jedoch wie zuvor schon bei der Konsistenzprüfung mit der standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft (zum Beispiel die Berücksichtigung der direkten Vergleiche im Rahmen von Sensitivitätsanalysen, siehe Abschnitt 6.8.3.3).

Ein Stellungnehmer zum Vorbericht bemängelte, dass das vom IQWiG angewendete Kriterium für die Beurteilung einer bedeutsamen Inkonsistenz fachlich nicht begründet werde. Das Vorgehen zur Beurteilung bedeutsamer Inkonsistenz wird im vorliegenden Projekt in Abschnitt 5.1.7.3 beschrieben. Daraus geht hervor, dass das Vorgehen in Anlehnung an wissenschaftliche Arbeiten auf dem Fachgebiet der Netzwerk (MTC) Meta-Analyse gewählt wurde, wobei jedoch noch kein etablierter Konsens bezüglich des konkreten Vorgehens besteht. Um die Konsequenzen der Konsistenzprüfung zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung sowohl auf Ebene der Nutzenbewertung (Anzahl und

Verteilung der Studienausschlüsse auf Vergleiche, siehe Sensitivitätsanalysen in Kapitel 5) als auch im Kontext der Kosten-Nutzen-Bewertung (siehe Szenarioanalysen in Kapitel 6) Änderungen in den Ergebnissen betrachtet (siehe Abschnitt zur Darstellung von Daten adjustierter indirekter Vergleiche unten). Der wissenschaftliche Diskurs zum praktikablen Umgang mit der Konsistenzannahme bei Netzwerk-Meta-Analysen wird vom Institut angeregt [193].

### **9.1.3 Ergebnissicherheit und weitere Sensitivitätsanalysen**

Neben den oben bereits beschriebenen Haupt- und weiteren Analysen wurden auf MTC-Ebene weitere Sensitivitätsanalysen berechnet, die im Folgenden beschrieben werden.

#### **Adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher**

Für die aufgrund der Datenlage für 2 Endpunkte berechneten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher wurden keine separaten Ergebnissets zur Sensitivitätsanalyse auf Nutzenebene generiert.

#### **Mixed Treatment Comparisons**

Für jeden Endpunkt, für den die Datenlage die Berechnung von MTC Meta-Analysen erlaubte, wurden die Ergebnisse der MTC-Hauptanalysen mit Schätzern aus weiteren Sensitivitätsanalysen verglichen. Diese Sensitivitätsanalysen testeten die Wahl der A-priori-Verteilungen und gegebenenfalls anderer Entscheidungen, die dies für einen Endpunkt notwendig erscheinen ließen.

#### ***Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Wahl der A-priori-Verteilungen***

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt:

- Abgleich der konsistenten MTC-Ergebnisse (Hauptergebnisse) mit den Ergebnissen der MTC-Sensitivitätsanalysen basierend auf dem konsistenten Netzwerk unter Anwendung alternativer A-priori-Verteilungen (Endpunkte Remission, Ansprechen und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ [Akutstudien], gesundheitsbezogene Lebensqualität [QLDS]).
- Abgleich der Ergebnisse der MTC-Hauptanalyse, welche auf dem Netzwerk aller Studien beruhten, mit den entsprechenden Ergebnissen der MTC-Sensitivitätsanalysen (Endpunkte Remission, Ansprechen und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ [Akutstudien]).
- Berücksichtigung zweier Studien zum Vergleich von Duloxetin und Escitalopram aufgrund unerklärter Heterogenität (Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ [Akutstudien]).

Der Abgleich dieser Analysen mit dem jeweiligen MTC-Hauptergebnis erbrachte, wie schon zuvor bei den Hauptanalysen, einige vernachlässigbare Auffälligkeiten zu Signifikanzänderungen, Effektrichtung und -größe, welche hier nicht detailliert genannt werden

sollen. Insgesamt wurden diese Auffälligkeiten aber nicht als generelle Einschränkung der Robustheit der Hauptergebnisse bewertet.

### ***Zusammenfassende Einschätzung der Ergebnissicherheit***

Die Informationen aus den adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher zu den Endpunkten Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus den Rückfallpräventionsstudien konnten im Rahmen der Nutzenbewertung nur eingeschränkt untersucht werden. Dies bedeutete, dass die Verwendung der Ergebnisse zur Berechnung der jeweiligen Effizienzgrenzen unter Berücksichtigung dieser Einschränkung erfolgte und keine separaten Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Durch Sensitivitätsanalysen auf Modellebene wurde die Auswirkung der Unsicherheit in den Modellparametern auf die geschätzten NHB-Ergebnisse separat getestet. Siehe hierzu Abschnitt 6.8.3 für die Ergebnisse und Abschnitt 9.2.5 für die Diskussion dieser Sensitivitätsanalysen.

Die MTC Meta-Analysen produzierten insgesamt adäquate Daten für die Erstellung der Effizienzgrenzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Remission und Ansprechen fielen weder durch bedeutsame Heterogenität noch Unsicherheit durch Inkonsistenz oder der Verteilungsannahmen auf. Zur Lebensqualität ergab sich lediglich ein kleines Netzwerk, das auf relativ wenig Datenpunkten fußte, jedoch konsistent war. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) zeigten mehr Heterogenität in den direkten Vergleichen. Auch die durch Inkonsistenz ausgeschlossenen Studien waren proportional zu den Paarweisen Wirkstoffvergleichen im Netzwerk betrachtet als akzeptabel bewertet worden. Die erhöhte Anzahl der Auffälligkeiten in den Sensitivitätsanalysen stellten proportional zu allen Wirkstoffvergleichen einen ähnlichen Anteil dar wie den, der bei anderen Endpunkten beobachtet wurde. Somit konnte die Datenverwendung auch dieses Endpunkts als adäquat interpretiert werden. Wie jedoch bereits erwähnt war die weitere Verwendung der Daten in der Kosten-Nutzen-Bewertung mit der standardisierten Berücksichtigung von Sensitivitätsanalysen verknüpft. Deren Notwendigkeit ergab sich aus möglichen Abweichungen des Hauptergebnisses von den direkten Effektschätzern, Prüfungen der Konsistenzannahme und der A-priori-Verteilungsannahme sowie der Beurteilbarkeit des Einflusses unsicherer Effekte im Kontext der Aussagen durch die Kosten-Nutzen-Bewertung (siehe Abschnitt 6.8.3 sowie Abschnitt 9.2.5).

## **9.2 Diskussion der Kosten-Nutzen-Bewertung**

### **9.2.1 Zielpopulation und Zeithorizont**

Die Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung war eine gesundheitsökonomische Bewertung der medikamentösen Therapie bei Personen mit Depression, die zum Zeitpunkt des Auftretens einer Depression keine medikamentöse Therapie erhielten. Dies schließt nicht aus, dass Patienten berücksichtigt werden, die zu einem früheren Zeitpunkt eine medikamentöse Antidepressivatherapie erhalten hatten. Diese Begrenzung der Population orientiert sich damit an der Population in den eingeschlossenen Studien mit Ausnahme der Studien zur Rezidivprophylaxe. Wenn auch in einzelne Studien der Nutzenbewertung auch

Patienten mit einer leichten Depression eingeschlossen wurden, wurde eine Population mit mittlerer und schwerer Depression in der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet. Eine Population mit Personen, die unter mittlerer und schwerer Depression leiden, ist kongruent mit der Behandlung, wie sie die nationale Leitlinie der Fachgesellschaften (NVL) vorsieht. Exemplarisch wurde dies für die Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren untersucht, obwohl die Leitlinie bei der Behandlung von älteren Patienten mit Depression nur eine schwache Evidenz angibt, dass diese wegen der Nebenwirkungen anders behandelt werden sollten. Die Beschränkung auf die Bevölkerung von 18 bis 65 Jahren ergab sich, da für Venlafaxin und Agomelatin einzelne Studien ausgeschlossen worden waren, die nur Personen über 60 bzw. 65 Jahre eingeschlossen hatten. Personen können, wie es das Modell vorsieht, während der Episoden auch ins Krankenhaus eingewiesen werden. Die Effekte basieren aber auf Studienpopulationen, die ambulant behandelt wurden. Dies wird insofern im Modell berücksichtigt, als das Selektionskriterium vor einem Krankenhausaufenthalt die ambulante Erstverordnung eines Antidepressivums war.

In der Kosten-Nutzen-Bewertung sind 2 Zeithorizonte gewählt worden: ein über die Dauer der Studien gehender Kurzzeithorizont von 2 Monaten und ein über die Studiendauer hinausgehender 12-Monats-Zeitraum. In diesem Zusammenhang gilt es zu diskutieren, warum der über die Studiendauer hinausgehende Zeithorizont in der Modellierung nicht länger als ein Jahr gewählt wurde. Dies wäre wünschenswert, da es sich bei der Depression um eine chronische Erkrankung handelt. Damit vergibt man sich zum einen den lebenslangen Einfluss, den die Depression bzw. unterschiedliche Heilungsmöglichkeiten bei unterschiedlichen Interventionen auf die Gesundheit und damit Lebensqualität der Betroffenen haben kann, und zum anderen den Phasenverlauf der Krankheit über Jahre in die Modellierung einzubeziehen. Diese Effekte wurden in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung nicht untersucht, was vor allem dem Zeithorizont der Studien der Nutzenbewertung geschuldet ist: Nutzen der Prüfsubstanzen über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr liegen in den RCTs nicht vor.

### **9.2.2 Kostenbestimmung**

Im Folgenden werden die Methode und die Ergebnisse der Kostenbestimmung diskutiert.

#### **Methode**

Die zustandsbezogene Betrachtung von Kosten im Modell ist nur mithilfe von Annahmen zum Versorgungsgeschehen möglich. In der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung wurden diese Annahmen auf die NVL und eine Expertenbefragung gestützt. Weiter unten wird im Abschnitt Diskussion der Expertenbefragung (siehe Abschnitt 9.2.3) auf deren mögliche Schwächen eingegangen. Annahmen auf Grundlage der NVL zu machen hat das Problem, dass eine Leitlinie ein wünschenswertes Versorgungsgeschehen, jedoch nicht notwendigerweise die Versorgungsrealität widerspiegelt. Die exakte Versorgungsrealität kann aber ohnehin nicht in einem Modell dargestellt werden, selbst GKV-Routinedaten können ohne Annahmen nicht auf die Gesundheitszustände des hier angewendeten Markov-Modells bezogen werden.



Bei der zustandsbezogenen Kostenbestimmung wurden 2 verschiedene Verfahren gewählt (siehe auch Abschnitt 6.4.3.5). Für die Bereiche ambulante Leistungen, Arzneimittel und Psychotherapie wurden Kosten direkt zustandsbezogen für jeden Zyklus ermittelt. Für die anderen Leistungsbereiche fielen die Kosten nur für einen sehr begrenzten Zeitraum in der Modellierung an (KH, Rehabilitation, AU). Da im Modell jedoch nicht abgebildet werden kann, wann genau eine Behandlungsperiode bzw. Krankheitsperiode begann und wie lange die Perioden andauern, wurden durchschnittliche Jahreskosten berechnet. Diese Jahreskosten gingen mit einem Anteil für einen Zyklus als Pauschale in die Zustände ein. Nur der Anteil der Patienten, für den diese Pauschale anfiel, wurde in Abhängigkeit vom Zustand angepasst. Die Verteilung realer Jahreskosten kann nicht exakt durchgeführt werden, weil man dazu die Übergangswahrscheinlichkeiten bei der Verteilung berücksichtigen müsste. Es ist also nicht garantiert, dass Jahreskosten aus GKV-Routinedaten den anschließend modellierten Jahreskosten entsprechen würden. Weiterhin ist die Differenzierung zwischen den Gesundheitszuständen wesentlich ungenauer als im ersten Verfahren.

Festzuhalten ist, dass beide Verfahren bei der Indikation Depression (chronisch verlaufende Erkrankung mit Behandlung über einen längeren Zeitverlauf) die realen Kosten (zum Beispiel GKV-Routinedaten) nicht exakt widerspiegeln können, sondern sich nur an diesen orientieren können. Das Vorgehen der Verteilung der Jahreskosten für alle Kostenbereiche empfiehlt sich vor allem, wenn keine durchgehende Behandlung des Patienten in einem Leistungsbereich anzunehmen ist oder eine direkte zustandsbezogene Erfassung wegen fehlender Quellen nicht möglich ist. Dies ist vornehmlich bei der Indikation Depression der Fall. Bei anderen Indikationen, zum Beispiel dem Myokardinfarkt, lässt sich das Versorgungs- und Abrechnungsgeschehen und damit Beginn und Dauer einer Behandlung einfacher den Gesundheitszuständen zuordnen. So könnte man beispielsweise die Kosten für einen stationären Aufenthalt dem Akutzustand eindeutig zuordnen, wohingegen aus Abrechnungsdaten zur Behandlung von Patienten mit einer Depression in der ambulanten Versorgung kein Übergang in den Zustand Ansprechen oder Remission bestimmbar ist.

### **Ergebnisse der Kostenbestimmung**

Außer den erhöhten Monitoringkosten bei TZA für EKG (siehe Abschnitt 6.4.4.1) konnten keine strategiespezifischen Kostenunterschiede für die verschiedenen Leistungsbereiche gesichert dargelegt werden. So ergeben sich Unterschiede in den Kostenparametern je Arzneimittelstrategie in der Erstlinientherapie hauptsächlich durch die unterschiedlichen Arzneimittelkosten selbst. Durch die Handlungsoptionen in der Zweitlinientherapie (vor allem Wechsel zu einem anderen Antidepressivum oder die Kombination mit einem anderen Antidepressivum) wird teilweise eine Nivellierung oder sogar Umkehrung der in der Erstlinientherapie zu beobachtenden Unterschiede hervorgerufen. So haben beispielsweise SSRI (Leitsubstanz) in der Zweitlinientherapie höhere Kostenparameter als Duloxetin und Bupropion.

Die Kosten für Psychotherapie, Krankenhaus und Rehabilitation bilden einen Sockelbetrag für alle Strategien. Daher ist es möglich, dass die Unterschiede in den Gesamtkosten je

Arzneimittelstrategie in der Realität höher oder niedriger ausfallen können. Um diese Differenz abzuschätzen und differenziert in Sensitivitätsanalysen einzuspeisen, liegen jedoch keine Informationen vor. Damit werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die strategiespezifischen Besonderheiten Rechnung tragen würden.

Die Ergebnisse aus der Kosten-Nutzen-Bewertung werden trotz der in Abschnitt 6.4.3.4 genannten Einschränkungen mit den Ergebnissen aus den recherchierten Kostenstudien für den Jahreszeitraum (Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin und Placebo) im Folgenden diskutiert. Der Vergleich der Kosten aus der Kosten-Nutzen-Bewertung mit den Ergebnissen aus den recherchierten Kostenstudien zeigt bis auf einen Einzelfall (Völkl et al. 2007) [92] keine starken Abweichungen, die nicht erklärt werden können.

### ***Ambulante Leistungen***

Die ambulanten Kosten pro Jahr und Patient liegen in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung je nach Strategie zwischen 303 € und 313 €. Diese Schätzung liegt unter der Einschätzung von Luppá et al. (385 €), was unter Umständen durch den hohen Altersdurchschnitt bei Luppá [142] erklärt werden könnte. Friemel et al. [140] berechnet mit 435 € etwas höhere Kosten, was daran liegt, dass Psychotherapie mit in die ambulanten Leistungen hineingerechnet wurde. Somit ist anzunehmen, dass die Kosten für die Leistungen niedergelassener Ärzte etwas unter denen der Kosten-Nutzen-Bewertung liegen, was darauf zurückzuführen ist, dass die Studienpopulation nicht notwendigerweise Antidepressiva verordnet bekam und evtl. auch nur an leichter Depression oder an weiteren Formen psychischer Störungen litt. Völkl et al. [92] schätzen mit über 560 € für 6 Monate wesentlich höhere Facharztkosten, bei etwas niedrigeren Kosten pro Arztbesuch. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Völkl insgesamt mehr Arztbesuche im 8-Wochen-Zyklus veranschlagt als in der Kosten-Nutzen-Bewertung, wo auf Grundlage der NVL geschätzt wurde. Zu beachten ist hier auch, dass in den Annahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung nach den ersten 6 Monaten vor allem in der Erst-, aber insgesamt auch in der Zweitlinientherapie die Anzahl der Arztbesuche pro Zyklus stark abnimmt. Kleine-Budde et al. [55] weisen mit durchschnittlich 112 € pro Patient wesentlich geringere ambulante Kosten aus. Es ist anzunehmen, dass sich dieser Kostenunterschied durch die unterschiedliche Population ergibt. Die mittelschwere und schwere Depression hat in der von Kleine-Budde et al. untersuchten Population nur einen Anteil von ca. 25 %. Die ICD-Codes F32.8, F32.9, F33.8 und F33.9 sowie die leichte depressive Episode, die in der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht berücksichtigt wurden, haben in dieser Studie einen Anteil von ca. 75 %. Weiterhin ist das Durchschnittsalter in dieser Studie 64,5 Jahre. Die Kosten für eine ambulante Versorgung sinken nach Aussage der Autoren mit dem Alter. Die in der Kosten-Nutzen-Bewertung geschätzten Kosten für die Leistungen niedergelassener Ärzte liegen in dem Rahmen der Kostenauswertungen für die GKV-Routinedaten (je nach Strategie zwischen 272 € und 436 €).

**Arzneimittel**

Für einen strategiebezogenen Ergebnisabgleich konnte nur Völkl et al. 2007 [92] herangezogen werden. Diese beziehen die Wirkstoffgruppen Alpha<sub>2</sub>-Antagonisten (vertreten durch Mirtazapin), SSRI (vertreten durch Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin), TZA (vertreten durch Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin und Dibenzepin) und SNRI (vertreten durch Venlafaxin) ein. Die dort berechneten Tagestherapiekosten werden in Tabelle 154 den in der Kosten-Nutzen-Bewertung verwendeten Werten gegenübergestellt.

Tabelle 154: Tagestherapiekosten je Wirkstoff im Vergleich zu Völkl et al. 2007

	<b>Mirtazapin</b>	<b>SSRI (Leitsubstanz Paroxetin)</b>	<b>TZA (Leitsubstanz Maprotilin)</b>	<b>Venlafaxin</b>
<b>KNB<sup>a</sup></b>	0,46	0,37	0,38	0,93
	<b>Mirtazapin</b>	<b>SSRI (gewichteter Durchschnitt der jeweils preisgünstigsten Medikamente)</b>	<b>TZA (gewichteter Durchschnitt der jeweils preisgünstigsten Medikamente)</b>	<b>Venlafaxin</b>
<b>Völkl et al. 2007<sup>a</sup></b>	0,90	0,76	0,33	1,58
a: alle Werte in € KNB: Kosten-Nutzen-Bewertung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)				

Für die Unterschiede können verschiedene Gründe genannt werden: Die Preise wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten (2005 vs. 2010 / 2011) erhoben. Weiterhin ziehen Völkl et al. bei Venlafaxin den Preis des Originalprodukts (zum Zeitpunkt der Erstellung der Studie war Venlafaxin noch patentgeschützt) heran, in der Kosten-Nutzen-Bewertung wird auf das verordnungsmäßigste Generikum zurückgegriffen. Zudem wurde für SSRI und TZA bei Völkl et al. für jeden der inkludierten Wirkstoffe das preisgünstigste Medikament recherchiert und dann ein mit Verordnungsanteilen des Arzneiverordnungs-Reports 2004 gewichteter Durchschnitt berechnet. In der Kosten-Nutzen-Bewertung sind bei den SSRI und TZA zum einen etwas andere Wirkstoffe ausgewählt, zum anderen wird kein Durchschnitt gebildet, sondern basierend auf den jeweils verordnungsmäßigsten Generika der günstigste Vertreter ausgewählt. Ein weiterer Punkt ist, dass Völkl et al. die Werte für die Standardtagesdosis ausschließlich aus den jeweiligen Fachinformationen beziehen, wobei bei Angabe einer Bandbreite der niedrigere Wert herangezogen wird. Auch diese Vorgehensweise unterscheidet sich von der hier vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung.

Dementsprechend sind auch die strategiebezogenen Arzneimittel-Gesamtkosten bei Völkl et al. mit 223 € bei Venlafaxin trotz des hier nur für 6 Monate modellierten Zeitraums fast gleich hoch wie in der Kosten-Nutzen-Bewertung für den Jahreszeitraum (242 €). Auch bei Mirtazapin (152 € bei Völkl et al. vs. 189 € in der Kosten-Nutzen-Bewertung) lassen sich die

Unterschiede, abgesehen von den unterschiedlichen Betrachtungszeiträumen, auf die Tagestherapiekosten zurückführen.

### ***Psychotherapie***

Völkl et al. 2007 [92] setzen für Psychotherapie sowohl in den Einzelkosten (je Erst- / Folgebesuch) als auch in der Betrachtung über den Modellierungszeitraum ähnlich hohe Kosten wie in der Kosten-Nutzen-Bewertung an. Hier berechnet Völkl strategiebezogen zwischen 127 € und 139 € für den 6-Monats-Zeitraum, in der Kosten-Nutzen-Bewertung sind es zwischen 237 € und 307 € jährlich je nach Strategie. Bei Luppä [142] liegen die Kosten etwas niedriger, was sich dadurch erklären könnte, dass bei dem hohen Durchschnittsalter der Population weniger Psychotherapie verordnet wird. Der Anteil der Patienten, die Psychotherapie erhalten, wurde in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung mit zwischen 15 und 35 % geschätzt (siehe Abschnitt 6.5). Bramesfeld et al. [137] berechnet mit 15 % einen niedrigeren Patientenanteil für die Inanspruchnahme der psychotherapeutischen Leistungen. Hier ist zu beachten, dass die Berechnungen auf Grundlage aller depressiven Patienten einer Krankenkasse mit einer diagnostizierten mittleren oder schweren Depression durchgeführt wurden.

### ***Stationäre Leistungen***

Stamm et al. (2007) und Völkl et al. (2007) veranschlagen mit 19 541 € bzw. 11 812,86 € höhere Gesamtkosten je KH-Aufenthalt als in dieser Bewertung (9739 €) [92,143]. Das ist darauf zurückzuführen, dass in die Kostenbestimmung der Kosten-Nutzen-Bewertung auch die teilstationären Fälle eingegangen sind, wodurch sich ein niedrigerer gewichteter Tagespflegesatz ergab. Die durchschnittliche Verweildauer wurde in der Kosten-Nutzen-Bewertung mit 56 Tagen angesetzt; in der Literatur finden sich Angaben zwischen 49 und 63 Tagen [92,143].

Die gewichteten stationären Jahreskosten je Patient für Depression liegen zwischen 515 € und 673 € je nach Strategie. In dieser Größenordnung bewegt sich auch Friemel et al. mit 674 € [140]. Luppä et al. liegt mit 796 € [142] (nach Bereinigung der Kosten um nicht depressionsspezifische Kosten nach Zerth 2011 [49]) etwas darüber. Bei Stamm et al. 2010 sind die durchschnittlichen Kosten ebenso höher, was darauf zurückzuführen ist, dass hier alle angefallenen stationären Kosten je Patient berücksichtigt wurden, nicht nur die depressionsspezifischen. Bei Kleine-Budde et al. betragen die jährlichen stationären Kosten 191 € [55], was wieder auf den oben beschriebenen Unterschied in der Studienpopulation zurückgeführt werden kann. Einzig Völkl et al. 2007 weist wesentlich höhere Kosten je Patient aus mit strategiebezogenen Kosten zwischen 2608 € und 3032 € nach Modelldurchlauf (6-Monats-Zeitraum) [92]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass hier in jedem 8-Wochen-Zyklus des Modellierungszeitraums angenommen wurde, dass 6 % der Patienten (Ausnahme Remission) stationär behandelt werden. Die Auswertungen der GKV-Routinedaten haben jedoch ergeben, dass der Anteil 6,5 % pro Jahr für die spezifische, eher schwerer erkrankte Zielpopulation beträgt. Auch bei Bramesfeld et al. sind es nur 2 %, die wegen der Hauptdiagnose Depression

stationär in einem Quartal behandelt werden [137]. In der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden je nach Markov-Zustand zwischen 0,5 % und 2 % je 2-Monats-Zyklus angenommen (Ausnahme Remission).

Insgesamt zeigt sich, dass sowohl in der Literatur als auch in der Kosten-Nutzen-Bewertung der stationäre Leistungsbereich den größten Anteil an den Gesamtkosten depressiver Patienten trägt. Sowohl die Auswertungen der Kosten-Nutzen-Bewertung als auch die Auswertungen bei Völkl et al. (2007) [92] zeigen, dass die Gesamtkosten der Strategie mit Venlafaxin geringfügig höher als bei Mirtazapin sind, bei ähnlich hohen stationären Kosten.

Ein Abgleich mit Kosten für Rehabilitation und indirekten Kosten konnte aufgrund der Rechercheergebnisse nicht diskutiert werden.

### **9.2.3 Modell und Modellannahmen**

Alle Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Aktualisierung der Nutzenbewertung wurden in den Berichten A05-20A [2] und A05-20C [1] sowie in Abschnitt 5.3 umfassend dargestellt. Im Folgenden wird nur auf Aspekte der Kosten-Nutzen-Bewertung eingegangen. Diskutiert werden Aspekte, die aus unserer Sicht relevante Auswirkungen auf das Ergebnis der hier vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung haben können. Da die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Basis der Basisfallanalysen im Kurzzeithorizont berechnet wurden, ist die Diskussion vieler Annahmen insbesondere zur Zweitlinientherapie letztlich hinfällig, da sie sich nur im Langzeithorizont auf das Ergebnis auswirken würden.

#### **Modellstruktur**

Grundsätzlich hätte man den Kurzzeithorizont auch über einen Entscheidungsbaum modellieren können. Da allerdings ein zeitlicher Verlauf auch über einen längeren Zeitraum betrachtet werden sollte, bei dem Übergänge zu verschiedenen Zeitpunkten insbesondere auch wegen eines Rückfalls, Therapieabbruchs oder Nichtansprechens und entsprechender Zweitlinientherapien möglich sein sollten, war ein Markov-Modell angemessen.

#### ***Therapieabbruch bei unerwünschten Ereignissen***

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden nur auf der Nutzenseite berücksichtigt. Das Ereignis selbst wurde nicht bepreist; allerdings gingen auf der Kostenseite Ausgaben für eine Zweitlinientherapie und gegebenenfalls weitere Kosten einer veränderten antidepressiven Therapie ein, denn es ist anzunehmen, dass es bei bestimmten unerwünschten Ereignissen zum Absetzen des entsprechenden Antidepressivums kommt. Es gibt einige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die darüber hinaus Kosten verursachen. Möglicherweise werden daher die Kosten für den Zustand Zweitlinientherapie aufgrund eines Therapieabbruchs unterschätzt. Allerdings sind die Angaben zu den zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignissen ungenau und umfassen sehr unterschiedliche, nicht vergleichbare Ereignisse. Ein exakter Strategiebezug geschweige denn eine angemessene Zuordnung auf die Zustände wären angesichts unterschiedlicher Ursachen für einen

Therapieabbruch, die aber weder ausreichend differenziert aus den Studien noch ausreichend genau nach ihrer Anzahl aus den Fachinformationen vorliegen, nicht möglich gewesen.

### ***Zustände Zweitlinientherapie***

Der Nutzen einer Zweitlinientherapie wurde generell nicht im Modell berücksichtigt. Zum einen liegen keine Studien vor, die Effektschätzer der Substanzen in der Zweitlinientherapie liefern würden. Die Annahme, dass die Effektschätzer bei Personen, die initial mit Antidepressiva behandelt werden, dieselben sind wie bei Personen, die auf ein anderes Antidepressivum umgesetzt werden, ist aus Sicht des Instituts nicht zu treffen, da es gleichermaßen bessere oder schlechtere Ansprech- und Remissionsraten in der Zweitlinientherapie geben könnte. Zum anderen war die Fragestellung des G-BA ausschließlich auf die Kosten-Nutzen-Bewertung einer Erstlinientherapie mit den zu evaluierenden medikamentösen Wirkstoffen abgestellt. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Erstlinientherapie über Annahmen zu den Effekten von Zweitlinientherapien möglicherweise verwischt, sodass darauf verzichtet wurde.

Im Modell wurden für die Zweitlinientherapien viele Annahmen getroffen. Auch wenn der Zustand Zweitlinientherapie aufgetrennt wurde, um der Heterogenität aufgrund von unterschiedlichen Gründen für eine Zweitlinientherapie zum Beispiel durch Rückfall, Nichtansprechen oder Umstellung wegen Nebenwirkungen Rechnung zu tragen, stellen diese Zustände eine Vereinfachung der Realität dar.

Da die Zustände in der Zweitlinientherapie als absorbierende Zustände betrachtet wurden, bestand die Gefahr, dass die Kosten für die Zustände überschätzt werden könnten, wenn auch einmalige Kosten den Zuständen zugeschlagen würden, die beim ersten Übergang in die Zweitlinientherapie durch eine engmaschigere Betreuung anfallen würden, dann aber nicht mehr. Daher wurden einmalige Übergangskosten veranschlagt. Weiterhin wurden für 25 % der Personen in diesen Zuständen die Kosten gleich denen der Personen in Remission angesetzt, um dem Rechnung zu tragen, dass auch ein Teil dieser Personen eine Remission in der Zweitlinientherapie erreichen. Ansonsten könnten diese Kosten falsch angesetzt sein.

Wiederum sollten die Kosten einer Zweitlinientherapie aufgrund der Länge des Modellierungszeitraums über 6 Zyklen für alle bewerteten Wirkstoffe abgebildet werden. Wenn man für einen Zeitraum von einem Jahr modelliert, sollten die Kosten, die sich für jedes Arzneimittel ergeben, den Effekten der Arzneimittel entsprechen. Andernfalls würde man Substanzen mit einer geringen Rate an Personen, die in die Zweitlinientherapie übergehen, im Langzeithorizont falsch zu wenig effizient auf der Kostenseite bewerten.

### **Annahmen im Modell**

Nicht alle Annahmen werden hier als Limitationen bzw. im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Ergebnisse diskutiert, zumal einige Annahmen im Abschnitt 6.3.2.2 intensiv begründet worden sind.

### ***Modellierung über den studienbelegten Zeitraum***

Wenn nur ein Zyklus über den studienbelegten Zeitraum modelliert wird, sind zwar die Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Bewertung belastbar, da sie auf Ergebnissen der Nutzenbewertung und somit auf den eingeschlossenen Studien beruhen. Nachteilig könnte sich aber auswirken, dass in einem Zyklus nicht alle Veränderungen auf Zweitlinientherapien etc. ausreichend berücksichtigt werden können. Dem wurde dadurch Rechnung getragen, dass für alle Personen, die innerhalb des ersten Zyklus einen Abbruch erleiden würden, schon im ersten Zyklus entsprechende Kosten für eine Umstellung auf eine Zweitlinientherapie veranschlagt werden. Für Ereignisse, die jedoch im Langzeitverlauf einen Einfluss auf die endpunktspezifischen Kosten und Effekte haben (wie die Rückfälle auf den Endpunkt Remission im Langzeitverlauf), ist eine Analyse im längeren Zeitverlauf notwendig. Aufgrund der für einige Prüfsubstanzen und alle Komparatoren fehlenden Daten zur Rückfallwahrscheinlichkeit in den Studien der Nutzenbewertung war es jedoch nicht möglich, eine Effizienzgrenze zu zeichnen und somit die Erstattungspreise für einzelne Endpunkte im Langzeitverlauf zu bestimmen.

### ***Nichtberücksichtigung von Mortalität***

Erkrankungsbezogene Mortalität und sog. Hintergrundmortalität sollten üblicherweise in ein Modell eingehen. Letztere würde sich gleichermaßen auf alle Strategien auswirken, sodass dies keinen Effekt auf die Ergebnisse der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung erwarten lässt. Eine unterschiedliche Reduktion einer erkrankungsbezogenen Mortalität, sprich eine Reduktion einer Suizidalität, sollte als wichtiger Endpunkt in einer Nutzenbewertung bzw. einer Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt werden und könnte auf das Ergebnis Einfluss haben. Möglicherweise hätte eine Effizienzgrenze zu diesem Endpunkt erstellt werden können.

### ***Dauer Zustand Ansprechen***

Im Modell kann eine Person nur einen Zyklus im Zustand Ansprechen verbleiben. Sicherlich ist es in der Realität möglich, dass einzelne Personen länger benötigen, bis dem Ansprechen eine Remission folgt. Hier war es aber einhellige Expertenmeinung, dass eine Phase des Ansprechens, die länger als 8 Wochen dauern würde, in der Praxis therapieändernde Maßnahmen aufseiten der Behandelnden nach sich ziehen würde. Daher scheint die Annahme mit der Versorgungsrealität konform zu gehen. Relevant würde dieses Problem auch nur im Langzeithorizont über 12 Monate werden. Da diese Ergebnisse nicht in die Bestimmung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises eingehen, muss diese Annahme nicht weiter in ihrer Wirkung auf das Ergebnis der Modellierung untersucht werden.

### ***Wirksamkeit Erstlinientherapie Weiterführung***

Bei der Anwendung der Antidepressiva nach einem Rückfall als Weiterführung einer Erstlinientherapie wurde nach Rücksprache mit Experten anders als bei der Zweitlinientherapie dieselbe Wirksamkeit wie in der Akutphase angenommen. Diese Annahme kann sich nicht auf Ergebnisse von RCTs stützen. Auch hier können die Effekte bei Fortführung der

Erstlinientherapie nach einem Rückfall niedriger oder höher ausfallen als bei der initialen Gabe. Allerdings wirkt sich dies nur auf den Langzeithorizont, also der Modellierung über 12 Monate aus, und auch dort nur mit geringer Wirkung, da laut der Expertenbefragung Patienten, die nach einem Ansprechen einen Rückfall erleiden, nur zu 25 % mit dem initialen Wirkstoff weiter therapiert werden. Für Patienten mit einem Rückfall nach Remission führen die Experten zwar in 80 % der Fälle die Erstlinientherapie weiter; diese Gruppe ist aber sehr klein. Andernfalls hätte man einen weiteren absorbierenden Zustand Weiterführung Erstlinientherapie nach Rückfall nach Ansprechen oder Remission in das Modell aufnehmen müssen, für den wiederum nur auf der Kostenseite Werte Eingang gefunden hätten.

### ***Auswahl der Basiswahrscheinlichkeit***

Die Schätzungen zur Basiswahrscheinlichkeit einer Remission, sprich dem Spontanverlauf der Depression, insbesondere der mittelschweren bis schweren Depression, gehen weit auseinander, wenn man die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien heranzieht. Valide Daten zum Spontanverlauf liegen aus Deutschland nicht vor. Daher wurde auf die Daten zur Basiswahrscheinlichkeit aus den Studien zurückgegriffen. Eine Auswahl von Studien, die eher dem deutschen Versorgungskontext entsprechen, wäre kaum möglich gewesen, daher wurde auch in der Sensitivitätsanalyse der breiten Streuung der Basiswahrscheinlichkeit Spontanverlauf Rechnung getragen (vgl. Abschnitt 6.8.2).

### **Expertenbefragung**

Um Annahmen über den Versorgungsalltag (zum Beispiel über die Weiterführung einer Erstlinientherapie oder Umsetzung auf eine Zweitlinientherapie beim Rückfall oder Verteilung Facharzt Hausarzt) machen zu können, wurde eine Expertenbefragung durchgeführt. Es wurde kein Delphiprozess angestrengt, da die Erfahrung zeigt (Beispiel Erstellung der NVL [45]), dass eine Konsensfindung unter den Experten / Behandlern in dieser Indikation schwer ist. Weiterhin war dem Institut wichtig, gerade die an der Basis arbeitenden Allgemeinärzte einzubeziehen, um ein möglichst realistisches Bild in den Fragen zu erhalten.

Die Befragung von insgesamt 13 Experten aus allen Feldern der Behandlung von Personen mit einer mittelschweren bis schweren Depression erbrachte leichte Korrekturen bei einigen Annahmen, zum Beispiel bei der Weiterbehandlung in Erstlinientherapie, bei der Verteilung Hausarzt : Facharzt gegenüber den Vorschlägen, die mit dem externen klinischen Sachverständigen abgestimmt worden waren.

Möglicherweise war die Beantwortung für die befragten Experten schwierig, da Erfahrungen aus dem Praxisalltag in abstrakte Zahlen überführt werden müssen. So ist es insbesondere eine Herausforderung, Wahrscheinlichkeiten für den Übergang in Gesundheitszustände und für die Inanspruchnahme in verschiedenen Leistungsbereichen über einen bestimmten durch das Modell vorgegebenen Zeitraum zu schätzen.



In der weiteren Nutzung ergab sich auch hier das Problem, die von den Experten nicht zeitraumbezogen geschätzten Wahrscheinlichkeiten so auf die Zustände zu verteilen, dass sich in den daraus resultierenden Zeiträumen dann wieder ähnliche Werte ergeben würden.

#### **9.2.4 Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung**

##### **Effizienzgrenzen**

Auch wenn für die Endpunkte Remission, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und Rückfall für den Langzeithorizont sowohl aus GKV-Versichertenperspektive als auch aus der gesellschaftlichen Perspektive eine Effizienzgrenze ermittelt werden könnte, mit der ein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für eine oder 2 der Prüfsubstanzen hätte berechnet werden können, war dies im hier vorliegenden Fall nicht möglich, da keine Daten zu Komparatoren oder Prüfsubstanzen vorlagen, auf deren Basis eine Effizienzgrenze hätte erzeugt werden können.

Insbesondere für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ konnte auf Basis der Datenlage auch im studienbelegten Zeitraum (Kurzzeithorizont) keine Effizienzgrenze entwickelt werden. Es bleibt undefiniert, welcher Komparator den Ursprung bilden soll. Die weitere Argumentation wurde detailliert im Abschnitt 6.7.2 zur Abbildung 19 geführt. Damit haben die Ergebnisse eine deutliche Limitation, da eine explizite Nutzen-Schaden-Abwägung (zum Beispiel Remission vs. „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“) nicht möglich ist. Eine explizite Abwägung könnte aber auch über den Zugewinn und Verlust an Lebensqualität vorgenommen werden, die sich über Remission vs. „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ergeben. Da in den relevanten Studien die Lebensqualität nur im Ausnahmefall erhoben wurde, wäre aber auch so nicht für alle Prüfsubstanzen eine zusammenfassende Abwägung von Schaden und Nutzen möglich.

Aus dem vorliegenden besonderen Fall lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die Zeichnung einer Effizienzgrenze für Schadensendpunkte grundsätzlich nicht möglich sei. Eine Darstellung, allerdings in einer dem Nutzen nach komplementären Form 1-Schadensereignisse (%), erlaubt es, die Effizienzgrenze von einem Ursprung zu Wirkstoffen mit höheren Kosten und geringeren Schadensereignissen zu zeichnen. Daraus können Erstattungspreise abgeleitet werden wie für Endpunkte auf der Nutzenseite. In diesem Zusammenhang muss zukünftig geprüft werden, wie sich das im vorliegenden Fall intuitiv sinnvolle Vorgehen, Placebo nicht einzubeziehen und nicht zum Ursprung zu machen, auf die Erzeugung einer Effizienzgrenze auswirkt. Dies wäre grundsätzlich auch in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung möglich gewesen; die aktuellen Basispreise der Prüfsubstanzen hätten dann auch in diesem Endpunkt gesenkt werden müssen. Wie in dem entsprechenden Abschnitt 6.7.2 zur Abbildung 19 erläutert, hätte man Placebo nicht als Ursprung betrachten dürfen, um eine Effizienzgrenze zu erzeugen. Da die Konsequenzen einer einfachen Streichung von Placebo im Fall von Schadensendpunkten für zukünftige Kosten-Nutzen-Bewertungen nicht umfassend beurteilbar waren, wurde darauf verzichtet, diese Lösung umzusetzen und daraus einen Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis abzuleiten.

Wenn wie im vorliegenden Fall keine Effizienzgrenze zu einem für die Abwägung von Schaden und Nutzen relevanten Endpunkt ermittelt werden kann, gibt es mehrere Möglichkeiten, damit umzugehen. Zum einen können Schadensendpunkte auf der Kostenseite in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen. Dies ist dann nicht wünschenswert, wenn dezidiert die Verminderung von Schaden als Endpunkt berücksichtigt werden soll, was in der Regel bei Nutzenbewertungen der Fall ist. Zum anderen können aufgrund von Gewichten, die zum Beispiel aus Patientenbefragungen erhoben werden (siehe unten), aggregierte Endpunkte als endpunkt-basierte Nutzwerte gebildet werden, die es erlauben, eine einzelne Effizienzgrenze für dieses aggregierte Maß zu ermitteln. Auch wenn jede Form der Aggregation kein einfaches Unterfangen ist, ob man nun qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) oder andere aggregierte Endpunkte nutzt, ist dieses Vorgehen mit dem Konzept der Effizienzgrenze kompatibel. Damit könnten immer sowohl Nutzen- als auch Schadensaspekte in eine Effizienzgrenze eingetragen werden.

### **Begrenzung auf die Endpunkte Ansprechen und Remission**

Auf Grundlage des SGB V gehen in eine Nutzenbewertung und folglich auch in eine Kosten-Nutzen-Bewertung Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ein. In einer Kosten-Nutzen-Bewertung müssen unterschiedliche Endpunkte so zusammengeführt werden, dass daraus ein gemeinsamer zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis abgeleitet werden kann. Diese Ableitung kann auf Grundlage eines führenden Endpunkts vorgenommen werden, der die anderen umfasst oder indirekt abbildet, oder über eine Gewichtung, deren Gewichtungsfaktoren beispielsweise durch eine Befragung erhoben werden. In diesem Zusammenhang soll auf die Möglichkeit hingewiesen werden, Endpunkte in den zusammenfassenden Endpunkt QALY zu überführen. Diese Möglichkeit wird auch vom IQWiG als indikationsspezifische Anwendung (Vergleich innerhalb des Krankheitsbilds Depression) vorgesehen. An dieser Stelle soll allerdings die Debatte um QALYs allgemein und deren Anwendung auf das Krankheitsbild Depression nicht weiter geführt werden. Auf Grundlage der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien können jedoch keine Annahmen zu gewonnenen QALYs gemacht werden. Zum einen wurden in den untersuchten RCTs keine Befragungsinstrumente eingesetzt, die direkt QALYs liefern, beispielsweise über Standard Gamble mit den Betroffenen, oder die die Berechnung von QALYs zuließen, zum Beispiel EQ-5D oder HUI3. Zum anderen gibt es in Deutschland derzeit keinen allgemein anerkannten nationalen Tarif, mit dem die in den Zuständen Depression und Ansprechen verminderten Nutzwerte kalkuliert und darauf basierend gewonnene QALYs bestimmt werden könnten. Daher hat das Institut in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung auf diesen Ergebnisparameter verzichtet.

Der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis wurde in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung aus den Effizienzgrenzenanalysen zu den Endpunkten Ansprechen und Remission über den studienbelegten Zeitraum von 2 Monaten abgeleitet. Da keine Gewichtung der Endpunkte vorliegt, werden die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für beide Endpunkte getrennt ausgewiesen.

Darüber hinaus können im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse nicht abschließend interpretiert werden. Venlafaxin lag über der Effizienzgrenze und hatte einen positiven NHB, Duloxetin lag unter der Effizienzgrenze und hatte einen negativen NHB. Für die anderen beiden Prüfsubstanzen konnten keine Erstattungspreise im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berechnet werden. Ebenso war die Datenbasis bei den Vergleichstherapien stark eingeschränkt, da nur Daten für einen Komparator (SSRI [Paroxetin]) und Placebo vorlagen. Auf Basis dieser unvollständigen Datenlage eine Aussage über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise zu machen, ist als kritisch anzusehen und verbietet sich vor dem Hintergrund, dass genau jene Komparatoren fehlen, die in anderen Endpunkten die Effizienzgrenze bilden (TZA in den Endpunkten Remission und Ansprechen und zusätzlich Agomelatin im Endpunkt Remission).

Es stellt sich die Frage nach der Eignung von Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als übergreifendes Maß für eine Kosten-Nutzen-Bewertung. Inwieweit einzelne Fragebögen tatsächlich den Nutzen und Schaden einer Therapie sowie mögliche Gewichtungen verschiedener Endpunkte ausreichend abbilden, ist unklar. Wie oben bereits ausgeführt, erlaubt die Datenlage in der vorliegenden Bewertung ohnehin keine valide Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Einen Erstattungspreis ohne den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu berechnen, erscheint zunächst widersinnig (siehe Abschnitt 6.7.2 und in der Diskussion weiter oben). Wie oben dargestellt, konnte aber keine Effizienzgrenze ermittelt werden. Immerhin sind die Abbrüche auf der Kostenseite zwar nicht als Kosten für die Behandlung der unerwünschten Ereignisse, aber zu einem Teil der durch sie verursachten Kosten in der Versorgung über die höheren Kosten des Zustands Zweitlinientherapie in das Modell eingeflossen. Diese Kosten wurden nicht nur in dem Zustand Zweitlinientherapie nach Abbruch (siehe Abbildung 14 zum Modell) angesetzt, sondern auch schon im Kurzzeit-horizont in Form von höheren Kosten für die Personen, die im zweiten Zyklus in den Zustand Zweitlinientherapie nach Abbruch übergegangen wären. Weiterhin, wie im Abschnitt 6.7.2 zur Abbildung 19 erläutert, würden die aktuellen Erstattungspreise aller Prüfsubstanzen aufgrund ihrer Abbruchrate gegenüber den Komparatoren gesenkt werden müssen, allerdings kann der Betrag nicht quantifiziert werden.

### **Vergleich der Analysen der Szenarien 1, 2 und 3 der Basisfallanalyse**

Für den 12-Monats-Zeitraum konnten keine zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise ermittelt werden, da nicht für alle beauftragten Prüfsubstanzen und Komparatoren des Indikationsgebiets ausreichend Daten vorlagen (vgl. Tabelle 83). Lediglich Placebo und die 3 Prüfsubstanzen Duloxetin, Mirtazapin und Venlafaxin konnten für die Endpunkte Remission, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und Rückfall herangezogen werden (siehe auch Abschnitte 6.7.3 und 6.7.4).

Für die Endpunkte Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ist ein Vergleich der Ergebnisse der Modellierung über den studienbelegten Zeithorizont (GKV-

Versichertenperspektive, Szenario 1) mit den Ergebnissen der Modellierung über den 12-Monats-Zeitraum (GKV-Versichertenperspektive, Szenario 2, gesellschaftliche Perspektive, Szenario 3) möglich (vgl. Tabelle 155, die erstellt wurde aus folgenden Tabellen: Tabelle 85 und Tabelle 91 [Szenario 1], Tabelle 93 und Tabelle 94 [Szenario 2], Tabelle 97 und Tabelle 98 [Szenario 3]).

Tabelle 155: Vergleich der Ergebnisse der Modellierung für gemeinsame Endpunkte der Szenarien 1, 2 und 3 der Basisfallanalyse (d. h. Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“)

<b>Zeithorizont</b>	<b>Studienbelegter Zeithorizont</b>			<b>12-Monats-Zeitraum</b>			
<b>Perspektive</b>	<b>GKV-Versichertenperspektive</b>			<b>GKV-Versichertenperspektive</b>	<b>gesellschaftliche Perspektive</b>	<b>GKV-Versichertenperspektive / gesellschaftliche Perspektive<sup>a</sup></b>	
<b>Ergebnis → Wirkstoff (gruppe) ↓</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 2 Monate (€)</b>	<b>Anteil Remission unter allen Patienten (%)</b>	<b>Anteil Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten<sup>b</sup> (%)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)</b>	<b>Nettokosten pro Patient über 12 Monate (€)</b>	<b>Anteil Remission unter allen Patienten (%)</b>	<b>Anteil Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten<sup>b</sup> (%)</b>
<b>Placebo</b>	249 (1.)	28,8	94,9	1350 (1.)	2206 (3.)	21,0	93,5
<b>SSRI (Minimum)</b>	290 (2.)	37,9	96,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>TZA</b>	294 (3.)	42,4	88,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>SSRI (Maximum)</b>	294 (4.)	37,9	87,0	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Mirtazapin</b>	295 (5.)	40,2	89,5	1353 (2.)	2069 (2.)	35,4	79,9
<b>Venlafaxin</b>	319 (6.)	41,3	88,5	1381 (3.)	2065 (1.)	43,1	86,5
<b>Trazodon<sup>c</sup></b>	341 (7.)	k. A.	87,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Bupropion</b>	372 (8.)	36,0	93,7	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Duloxetin</b>	408 (9.)	41,0	84,0	1764 (4.)	2492 (4.)	36,7	82,0
<b>Agomelatin</b>	422 (10.)	44,2	95,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Die Zahlen in Klammern bei den Ergebnissen der Kosten geben die Rangfolge innerhalb des Szenarios an, basierend auf den jeweiligen Nettokosten pro Patient.

a: Die Ergebnisse der Modellierung zum Anteil der Patienten mit Remission unter allen Patienten sowie zum Anteil der Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten bleiben unabhängig von der Perspektive (GKV-Versichertenperspektive oder Gesellschaft) identisch, da sich lediglich die Kosten ändern.

b: kein Abbruch = 100 % minus Anteil Abbruch

c: Trazodon konnte ausschließlich für die Endpunkte Ansprechen und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ einbezogen werden.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, k. A.: keine Angabe, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Bei den Ergebnissen zum Anteil der Patienten mit Remission unter allen Patienten sowie zum Anteil der Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten lässt sich im 12-Monats-Zeitraum kein Unterschied zwischen den unterschiedlichen Perspektiven (d. h. zwischen Szenario 2 und 3; vgl. Abschnitte 6.7.3 und 6.7.4) sehen. Im Vergleich des studienbelegten Zeithorizonts mit dem 12-Monats-Zeitraum lässt sich für den Anteil der Remission unter allen Patienten bei Venlafaxin eine leichte Steigerung sehen (von 41,3 % auf 43,1 %), während der Anteil bei Mirtazapin, Duloxetin und Placebo sinkt (am stärksten bei Placebo, von 28,8 % auf 21,0 %). Der Anteil der Patienten ohne Therapieabbruch unter allen Patienten sinkt sowohl bei allen 3 untersuchten Prüfsubstanzen (Venlafaxin, Mirtazapin, Duloxetin) als auch bei Placebo; das heißt, die Therapieabbrüche nehmen im 12-Monats-Zeitraum unter allen Therapieformen leicht zu. Die Differenz der Anteile ist jedoch am geringsten bei Placebo (94,9 % im 2-Monats-Zeitraum vs. 93,5 % im 12-Monats-Zeitraum) und am größten bei Mirtazapin (89,5 % vs. 79,9 %).

Bei den Ergebnissen der Kosten lässt sich im Vergleich der 3 Szenarien sehen, dass sich im 12-Monats-Zeitraum (beide Perspektiven) die relative Differenz zwischen Placebo und den 3 Prüfsubstanzen aufgrund von Kosteneinsparungen im ambulanten, stationären und psychotherapeutischen Bereich (zum Teil deutlich) verringert hat. Wenn man die Tatsache ausblendet, dass im 12-Monats-Zeitraum viele Komparatoren und eine Prüfsubstanz fehlen, ist zudem zu sehen, dass sich an der Reihenfolge der 4 untersuchten Wirkstoffe in der GKV-Versichertenperspektive nichts geändert hat. Placebo hat immer noch die niedrigsten Kosten und diesmal Duloxetin die höchsten; allerdings liegt Mirtazapin fast gleichauf mit Placebo (Differenz Nettokosten pro Patient: 3 €). In der gesellschaftlichen Perspektive ändert sich jedoch die Reihenfolge zugunsten von Venlafaxin und Mirtazapin, da die Nettokosten pro Patient für die beiden Prüfsubstanzen unterhalb denjenigen von Placebo liegen (Differenz: 141 bzw. 137 €). Duloxetin bleibt von den 4 Wirkstoffen der teuerste (und mit den Kosten oberhalb denen von Placebo), konnte aber durch Kosteneinsparungen die relative Differenz zu Placebo vor allem aufgrund geringerer stationärer und indirekter Kosten weiter verringern (vgl. Tabelle 96).

Eine weitergehende Interpretation auf Basis des Vergleichs der 3 untersuchten Szenarien wäre jedoch rein spekulativ und wird an dieser Stelle nicht durchgeführt vor dem Hintergrund, dass auch im 12-Monats-Zeitraum nicht alle beauftragten Prüfsubstanzen und Komparatoren des Indikationsgebiets einbezogen werden konnten. Insbesondere fehlen genau jene Komparatoren, welche in anderen Endpunkten im studienbelegten Zeithorizont verfügbar sind und die Effizienzgrenze bilden (nämlich TZA in den Endpunkten Remission und Ansprechen und zusätzlich Agomelatin im Endpunkt Remission).

### **Ableitung von Erstattungspreisen**

Auf Basis der Effizienzgrenzen wurden Erstattungspreise für die Prüfsubstanzen errechnet. Die Unsicherheit, die sich aus den Ergebnissen der Nutzenbewertung bzw. aus der Modellierung in der Kosten-Nutzen-Bewertung ergab, wurde als Interquartilsregion um den jeweiligen Erstattungspreis dargestellt, der sich aus den probabilistischen Sensitivitäts-

analysen ergibt (siehe auch Abschnitt 9.2.5). Bei gegebener Unsicherheit, da der wahre Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis unbekannt bleibt, ist anzunehmen, dass somit ein Spielraum für mögliche Verhandlungen um die Erstattungsbeträge gegeben wird, in dessen Grenzen auch die Unsicherheit der Effektschätzer und der Kosten ausreichend berücksichtigt wird.

Alle hier errechneten Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise beziehen sich auftragsgemäß nur auf die Anwendung der Prüfsubstanzen in der Indikation Depression, wie auch im Abschnitt 1.2 vorgetragen wurde. Wenn einzelne Arzneimittel auch für andere Indikationen eine Zulassung haben, kann über einen aus mehreren Indikationen zu mittelnden Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aus dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nichts ausgesagt werden. Bei einer Vereinbarung eines Erstattungsbetrags, der sich auf alle Anwendungsgebiete einer Prüfsubstanz erstrecken müsste, müsste dies berücksichtigt werden. Dies steht im Einklang mit den KNB-Methoden des IQWiG, die nicht nur eine Mittelung über verschiedene Effizienzgrenzen innerhalb eines Anwendungsgebiets erlauben, sondern auch eine Mittelung eines Preises über Indikationsgebiete hinweg.

Zwar wurden Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise für Bupropion und Duloxetin abgeleitet und in den Sensitivitätsanalysen weiter untersucht (siehe Tabelle 121), da die Preise aber sehr stark gesenkt werden müssten, wurde keine Ausgaben-Einfluss-Analyse für diese Substanzen berechnet. Da auch die Verordnungszahlen für Bupropion und Duloxetin wesentlich geringer als die für Mirtazapin und Venlafaxin sind, ist es vertretbar, sich bei der Berechnung der Wirkung auf die Gesamtausgaben der GKV auf die Substanzen zu beschränken, für die ein angemessener Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis errechnet werden konnte.

### **Gewichtung von Endpunkten als Alternative zur Ermittlung des Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises**

Als Alternative zum Nebeneinander von 2 Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen aufgrund der Endpunkte Remission und Ansprechen könnte ein aggregierter Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis auf Basis von Gewichten für die Endpunkte errechnet werden. Gewichtungen von Endpunkten zueinander können über multikriterielle Entscheidungsverfahren wie Analytic Hierarchy Process (AHP) oder über präferenzbasierte Verfahren wie Conjoint-Analyse (CA) erhoben werden. Das IQWiG hat im Jahr 2010 ein Pilotprojekt zur Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten im Bereich Behandlung mit Antidepressiva mittels des Analytic Hierarchy Process (AHP) durchgeführt. Aufgrund des vorläufigen Charakters dieser Befragung kann sie nicht genutzt werden, da kein Wert darauf gelegt wurde, dass die Teilnehmenden sozioökonomisch repräsentativ für das Krankheitsbild Depression waren. Dennoch können die Ergebnisse dieser Befragung hier exemplarisch angewendet werden, um zu veranschaulichen, wie sich dies auf den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis auswirkt (siehe Tabelle 156 nach Danner et al. [87]).

Tabelle 156: Gruppengewichte (geometrisches Mittel) und Werte der Konsistenzratio aus der Patientenbefragung

Behandlungsziele / Endpunkte der Behandlung	Gruppengewicht nach Hierarchieebene				C. R.
	1	2	3	4	
Summe Gruppengewicht	1,000				0,04
Wirksamkeit	0,500				0,10
Ansprechen	0,324				
Remission	0,085				
Vermeidung eines Rückfalls	0,091				
Vermeidung von Nebenwirkungen	0,095				0,00
Vermeidung unerwünschter Ereignisse	0,030				0,00
sexuelle Funktionsstörungen	0,007				
sonstige unerwünschte Ereignisse	0,023				
Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	0,065				0,00
(versuchter) Suizid	0,026				
sonstige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,039				
Auswirkungen auf die Lebensqualität	0,405				0,02
Verbesserung der sozialen Funktionsfähigkeit	0,107				
Verringerung von Angst	0,118				
Verringerung von Schmerz	0,054				
Verbesserung der kognitiven Funktionsfähigkeit	0,125				
C. R.: Konsistenzratio					

Hätte man aber aus der Befragung tatsächlich in etwa eine Gewichtung von Ansprechen zu Remission von 0,324 zu 0,085 erhoben, dann würde ein auf der Gewichtung dieser beiden Effizienzgrenzen resultierender gemeinsamer Faktor für einen Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis für Venlafaxin bei 0,445 und für Mirtazapin bei 0,555 liegen. Für Venlafaxin könnte sich darüber hinaus positiv auswirken, dass es im Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) einen geringen positiven Net Health Benefit gezeigt hat. Die Gewichtung müsste im Detail anhand der Ergebnisse den 4 in diesem AHP-Verfahren untersuchten lebensqualitätsrelevanten Symptomen berechnet werden. Der Erstattungsfaktor für Venlafaxin würde sich erhöhen.



### **Abgleich mit Ergebnissen anderer Kosten-Nutzen-Bewertungen**

Eine der wenigen deutschen Studien zu diesem Bereich ist Völkl et al. [92]. Diese Studie ist allerdings für den Vergleich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung wenig geeignet, da keine inkrementelle Kosten-Nutzen-Bewertung vorgelegt wurde. Die verwendeten Effektdaten kamen aus anderen Quellen, deren systematische Suche dort nicht nachvollziehbar beschrieben wurde. Weiterhin wurde dort eine andere Fragestellung formuliert. Daher macht es wenig Sinn, die Ergebnisse dieser Studie mit den hier vorliegenden Empfehlungen abzugleichen.

### **9.2.5 Sensitivitätsanalysen**

#### **Methodische Fragen zur Darstellung von Unsicherheit im Konzept der Effizienzgrenze**

Die Darstellung der aus der Effizienzgrenze resultierenden Unsicherheit war bisher nur theoretisch diskutiert worden. Ansätze wie reine Scatterplots, sprich die Darstellung von Punktwolken um die entsprechenden Schätzer, Konturplots oder Konfidenzbänder würden über den wechselnden Verlauf der Effizienzgrenze nur die Aussage machen, dass sie sich innerhalb dieses Bereichs bewegen würde, aber damit keine konkrete Aussage des Verhältnisses des letzten Abschnitts der Effizienzgrenze zu dem zu bewertenden Arzneimittel erlauben. Eine Alternative, mit der man nicht nur die Unsicherheit grafisch darstellen, sondern auch dem Entscheidungsträger als Abweichung von einem Schwellenwert ausweisen kann, ist die Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve (CEAC). Die CEAC ist allerdings für den Entscheidungsfinder wenig eingängig, da ihm für einen Wertebereich gegebener Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreise nur mitgeteilt wird, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, damit die richtige bzw. falsche Entscheidung zu fällen, dass der Betrag auf der Effizienzgrenze liegt.

#### ***Net Health Benefit***

Da das IQWiG mit der Methode der Effizienzgrenze insbesondere auf die Fragestellung abzielte, wie denn ein Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für einen Zusatznutzen zu bestimmen wäre, bietet sich der unmittelbar aus der Abbildung der Effizienzgrenze intuitiv erkennbare Net Health Benefit (NHB)-Ansatz an. Zwar lassen sich aus dem NHB und dem Net Monetary Benefit (NMB) auch nicht direkt die Erstattungspreise bestimmen, aber Faktoren können bestimmt werden, die die Abweichung des in der Sensitivitätsanalyse sich verschiebenden Punkts für das neue Arzneimittel gegenüber der sich gleichzeitig verlagernden Effizienzgrenze in einen Wert fassen kann. Dieser Wert kann dann als Faktor für den im Verhältnis zum Nutzen kostenbereinigten Zusatznutzen (Net Health Benefit) ausgewiesen werden.

Im vom IQWiG vorgelegten Konzept der Effizienzgrenze, das gerade auf die Bestimmung des Zusatznutzens im Verhältnis zu den Komparatoren auf der Effizienzgrenze abzielt und auf dieser Basis einen Preis bestimmen will, ist der NHB der entscheidende Wert. Dieser fügt sich auch sinnvoll in das Konzept des Zusatznutzens der evidenzbasierten Medizin und relativen Effektivität ein. Theoretisch kann allerdings für jede Effizienzgrenze auch ein NMB

berechnet werden. Der NMB kann zusätzlich verwendet werden, wenn es um Darstellungen der Empfehlungsbeträge geht. Entsprechend kann der Erstattungspreis für unterschiedliche NHB-Werte mit einer entsprechenden Interquartilsregion abgetragen werden und dem Entscheidungsträger verdeutlichen, wie groß der Verhandlungsspielraum angesichts der Unsicherheit ist.

Das Effizienzgrenzenkonzept wurde primär für die Situation entwickelt, dass neue zu evaluierende Medikamente einen höheren Nutzen haben als auf dem Markt existierende Medikamente und deren Zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis dann ermittelt werden soll. In unserem Beispiel ist dies für die Prüfsubstanzen eher die Ausnahme; darum sind alle Schlussfolgerungen in diesem Kontext zu interpretieren. Da allerdings das Konzept des NHB auch für Medikamente mit negativem Zusatznutzen einsetzbar ist, wurden in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung diese Analysen durchgeführt. Dabei wurde in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung folgende Annahme gemacht: Ein NHB von 0 ergibt sich, wenn der Punkt des neuen Medikaments genau auf der (bestehenden oder extrapolierten) Effizienzgrenze liegt (alle Segmente der Effizienzgrenze einschließend). Man hätte auch anders verfahren können und den NHB lediglich aus der Formel ableiten und dabei immer als Steigung des letzten Effizienzgrenzenabschnitts bzw. die extrapolierte Verlängerung dieser Steigung verwenden können. Im Fall, dass mehr als 2 Punkte die Effizienzgrenze definieren, würde dies zu anderen NHBs führen als im oben genannten Ansatz, wenn die Kosten des neuen Medikaments so niedrig sind, dass die Gesamtkosten der neuen Therapie kleiner ausfallen als die des vorletzten Punkts auf der Effizienzgrenze. In anderen Worten, im ersten Ansatz (von uns verwendet) ist der NHB der senkrechte Abstand von der Effizienzgrenze. Im zweiten Ansatz ist der NHB der senkrechte Abstand des neuen Punkts von der nach rechts und links extrapolierten Linie – man müsste dann den letzten Abschnitt der Effizienzgrenze nach links über den vorletzten Punkt hinaus extrapolieren.

### ***Auswahl der Sensitivitätsanalysen***

Wie in den Abschnitten 5.3 und 6.8.3 beschrieben, wurden in den Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Basisfallanalysen basierend auf MTC Meta-Analysen mit einem konsistenten Netzwerk den Ergebnissen basierend auf Effektschätzern aus den direkten Vergleichen, aus den MTC Meta-Analysen basierend auf dem alle Studien umfassenden Studienpool und aus den MTC Meta-Analysen basierend auf alternativen A-priori-Verteilungsannahmen gegenübergestellt. Für die vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung hat man sich auf Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte beschränkt, zu denen Effizienzgrenzen erzeugt werden konnten und daraus Zusatznutzenbereinigte Erstattungspreise abgeleitet werden konnten (Ansprechen, Remission, gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Die Ergebnisse einer MTC Meta-Analyse stammen aus einem Modell mit simultaner Schätzung aller Therapieeffekte. Auch wenn die Werte für die Effektschätzer, die in die Durchläufe der probabilistischen Sensitivitätsanalyse eingehen, zufällig und voneinander unabhängig gezogen werden, besteht eine Abhängigkeit zwischen den absoluten Ergebniswahrscheinlichkeiten, da diese sich auf eine gemeinsame Basiswahrscheinlichkeit

beziehen. Die Gesamtveränderung der Therapieeffekte wurde in den Effizienzgrenzen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für die Basiswahrscheinlichkeit untersucht.

### ***Wahl der Interquartilsregion***

Die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen (PSA) werden über die Berechnung und Mittelung der jeweiligen NHB-Erwartungswerte für die Prüfsubstanzen in 10 000 Durchläufen dargestellt. Bei jedem Durchlauf können sich sowohl die Effizienzgrenze als auch die Lage der Prüfsubstanz relativ zu der Effizienzgrenze und somit der jeweilige NHB-Erwartungswert verändern. Hieraus lassen sich der gemittelte NHB-Erwartungswert der Prüfsubstanz sowie eine Interquartilsregion berechnen. Der NHB-Erwartungswert in Kombination mit der zentralen Quartilsregion gibt an, wie groß erwartungsgemäß der kostenbereinigte Zusatz(-nutzen) unter Berücksichtigung der Parameterunsicherheit beim aktuellen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis ist. Die Interquartilsregion umschließt alle Werte des NHB aus den Simulationen, die vom unteren und vom oberen Quartil begrenzt werden.

In der wissenschaftlichen Literatur und der gesundheitsökonomischen Praxis herrscht Konsens, dass für einen aufgrund stochastischer Modellierung ermittelten zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis keine inferenzstatistischen Analysen im Sinne von Konfidenzintervallen durchzuführen sind [194,195]. Dennoch hat das IQWiG in seiner Aufgabe, Informationen für Entscheidungsträger zu liefern, auch die Verpflichtung, nicht nur Unsicherheit auszuweisen, sondern dem Entscheidungsträger den Umfang der Unsicherheit darzustellen. Um dem Entscheidungsträger zumindest ein Maß der Streuung für die Verhandlungen zu geben, wird hiermit vorgeschlagen, eine Interquartilsregion anzugeben. Mit der Interquartilsregion wird dem Entscheidungsträger daher für die Preisverhandlungen ein Maß der Streuung ausgewiesen, das es ihm erlaubt, unter Berücksichtigung der gesamten Unsicherheit, umgesetzt durch probabilistische Sensitivitätsanalysen, einen Erstattungspreis zu verhandeln.

## **Sensitivitätsanalysen Ergebnisse**

### ***Deterministische Sensitivitätsanalysen***

Aus den deterministischen Sensitivitätsanalysen ließ sich erkennen, dass in allen Analysen zunächst das OR der Prüfsubstanz im jeweiligen Endpunkt entscheidenden Einfluss auf den NHB-Wert hat. Darüber hinaus hat das Ansprechen TZA im Endpunkt Remission und im Endpunkt Ansprechen großen Einfluss auf den NHB der Prüfsubstanzen. Für Venlafaxin, Bupropion und Duloxetin hat weiterhin das OR von Agomelatin in den Endpunkten Remission und Ansprechen entscheidenden Einfluss (vgl. Abbildung 16 und Abbildung 17 im Abschnitt 6.7). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) hat die Mittelwertdifferenz zwischen SSRI und Placebo entscheidenden Einfluss (vgl. Abbildung 18), da die Effizienzgrenze über diesen Komparator gebildet wird. Insgesamt zeigte sich, dass die Veränderung der Kosten (mit Ausnahme der Arzneimittelkosten, die nicht variiert wurden) wenig Einfluss auf den NHB hatte.

Weiterhin wurde der Einfluss der Basiswahrscheinlichkeit, unter Placebo ein Ansprechen zu erreichen, untersucht. Aus diesen Sensitivitätsanalysen ist eine deutliche Veränderung des NHB ablesbar, die sich auf Grundlage der unterschiedlichen Basiswahrscheinlichkeit ergibt. Relativ zueinander bleiben aber Venlafaxin und Mirtazapin in den Endpunkten Remission und Ansprechen, die zur Bestimmung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises herangezogen werden, die Prüfsubstanzen mit dem höchsten NHB. Damit zeigt sich, dass sich zwar der zusatznutzenbereinigte Erstattungspreis abhängig von der Basiswahrscheinlichkeit für Ansprechen in einer Population ändern kann, aber der Nutzen von Bupropion und Duloxetin relativ zur Effizienzgrenze durchgängig wesentlich stärker kostenbereinigt werden muss als der von Venlafaxin und Mirtazapin.

### *Szenarioanalysen*

Szenarioanalysen wurden zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis der Schätzer aus der Nutzenbewertung durchgeführt. Dabei ging es um folgende Fragen: Wie wirken sich unterschiedliche A-priori-Verteilungen aus, die den MTC Meta-Analysen zugrunde gelegt wurden (Szenarioanalyse 1)? Welche Unterschiede gibt es zwischen den Schätzern aus den konsistenten Netzwerken gegenüber den Schätzern aus allen Studien in der MTC Meta-Analyse (Szenarioanalyse 2)? Und schließlich um die Unterschiede, die sich im Vergleich zu direkten Effektschätzern ergaben (Szenarioanalyse 3).

In der Szenarioanalyse 1, in der anhand von Set 1 und Set 2 zwei von der Basisfallanalyse abweichende A-priori-Verteilungen aus den MTC Meta-Analysen für die Endpunkte Remission, Ansprechen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) auf ihre Wirkung auf den NHB und damit den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis untersucht wurden, zeigt sich, dass die Werte für den NHB wenig von der Basisfallanalyse abweichen. Im Endpunkt Remission zeigen sich für Venlafaxin und Mirtazapin leicht höhere NHB-Werte für Set 1, für Set 2 leicht niedrigere. Für Bupropion und Duloxetin ergeben sich im Endpunkt Remission für beide Sets leicht niedrigere NHB-Werte. Im Endpunkt Ansprechen verhalten sich alle Prüfsubstanzen gleichgerichtet, sodass sich mit der Ausnahme von Mirtazapin leicht niedrigere NHB-Werte für die Sets 1 und 2 ergeben. Auch die NHB-Werte für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS), der nicht zur Bestimmung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises herangezogen wird, da nur Werte für die Prüfsubstanzen Venlafaxin und Duloxetin geliefert werden, weichen nicht wesentlich von den Ergebnissen der Basisfallanalyse ab. Insgesamt zeigt die Verwendung anderer A-priori-Verteilungen keinen wesentlichen Einfluss auf die Effizienzgrenze und den NHB der Prüfsubstanzen.

Für die Szenarioanalyse 2, in der der gesamte Studienpool eingeschlossen wurde, konnte ebenfalls kein großer Einfluss auf die Werte des NHB erhoben werden. Im Endpunkt Ansprechen ergibt sich eine gleichgerichtete Verschiebung aller Prüfsubstanzen zu einem geringeren negativen NHB-Wert.

Insgesamt lässt sich anhand der Szenarioanalysen 1 und 2 feststellen, dass die Annahme unterschiedlicher A-priori-Verteilungen und der Ausschluss von Studien bei Inkonsistenz des

Netzwerks im vorliegenden Fall nur geringen Einfluss auf das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung und damit den Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis haben.

In der Szenarioanalyse 3, der Betrachtung der direkten Vergleiche gegenüber den Effektschätzern aus der MTC Meta-Analyse, hat sich eine deutliche Abweichung des Verlaufs der Effizienzgrenze gezeigt. Diese Unterschiede konnten jedoch erklärt werden (siehe Abschnitt 6.8.3.4) und stellen damit das Ergebnis der Basisfallanalyse nicht infrage.

Ein Stellungnehmender zum Vorbericht stellt die Methode der MTC Meta-Analyse infrage: Diskrepanzen / Auffälligkeiten in den Ergebnissen unterstreichen nach Auffassung des Stellungnehmenden eine Schwäche, die nicht durch die Ergebnissicherheit aufgefangen werden könne. So könne eine Effektumkehr bzw. könnten Signifikanzänderungen der jeweiligen Effektschätzer den Verlauf der Effizienzgrenze massiv beeinflussen und in der Folge Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung auf verzerrten Effizienzgrenzen basieren. Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung wurde, wie oben beschrieben, mit Inkonsistenz umgegangen. Weiterhin wurde eingeschätzt, ob eine bestehende Unsicherheit für die Weiterführung der Ergebnisse in die Kosten-Nutzen-Bewertung vertretbar war. Es stehen – auch nach dem Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht – keine konkreten, wissenschaftlich begründete Alternativvorschläge zur Verfügung. Es kann auf Basis der Stellungnahme nicht nachvollzogen werden, warum die Robustheit der Daten in Bezug auf die Weiterführung angezweifelt wird (siehe Abschnitt 6.8.3 zu den Ergebnissen der Szenarioanalysen sowie Abschnitt 9.1 zur Diskussion der Ergebnisse der Nutzenbewertung).

### ***Probabilistische Sensitivitätsanalysen***

In den probabilistischen Sensitivitätsanalysen wurde abschließend die gesamte Unsicherheit auf Basis der Effektschätzer und der Kosten untersucht. Außer für die Prüfsubstanzen Mirtazapin und Duloxetin im Endpunkt Ansprechen konnte für die Prüfsubstanzen Venlafaxin und Mirtazapin in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Interquartilsregion um die Zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für einen kostenbereinigten Zusatznutzen, sprich  $NHB = 0$ , unter den derzeitigen Basispreisen liegt. Auch für Bupropion und Duloxetin ändert sich auf Grundlage der Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalysen die Einschätzung nicht, dass die derzeitigen Basispreise sehr deutlich gesenkt werden müssten.

## **9.3 Diskussion Ausgaben-Einfluss-Analyse**

### **9.3.1 Methode**

Mit den Daten der BARMER GEK des Referenzjahres 2010 lagen die notwendigen Inputparameter für eine Berechnung von Ausgabenveränderungen detailliert auf Versicherten-ebene vor. Die Arzneimittelmarktstruktur für die Prüfsubstanzen und Komparatoren, die Therapie- und Krankheitsprävalenz und die Versorgungsstruktur für Depressionsbehandlung aus den genannten Mikrodaten dienten als Ausgangsbasis für eine Ausgabenprognose. In das Prognosemodell flossen keine weiteren dynamischen Annahmen ein, da dem Entscheidungs-

träger die Veränderung des Ausgabengeschehens allein auf Basis der zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise gezeigt werden sollte.

Die versichertenbezogene Hochrechnung der indikationsbezogenen Ausgaben des Jahres 2010 auf die Population der gesamten GKV erforderte mangels vergleichbarer Daten für die GKV die Annahme, dass der Anteil der Zielpopulation „mittlere oder schwere Depression mit Erstlinientherapie“ der BARMER GEK nach Gewichtung für Alter und Geschlecht demjenigen der GKV entspricht. Eine Untersuchung von Prävalenzunterschieden chronischer Erkrankungen von Hoffmann und Icks [156] zwischen Krankenkassen(-arten) zeigte, dass die BARMER GEK bei adjustierter Prävalenz je Krankenkassen(-art) zu Bluthochdruck, Diabetes mellitus, atopischen Erkrankungen, koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz stets im Mittelfeld liegt. Dies wird als Indiz gesehen, dass – nach Gewichtung für Alter und Geschlecht – auch für Depression zumindest keine grobe Unter- bzw. Überschätzung der Prävalenz auf Basis der Verwendung der Daten der BARMER GEK vorliegt.

Der gesamte Effekt aller Ausgabenveränderungen auf Grundlage der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung konnte nicht berechnet werden, da nicht für alle Komparatoren Ergebnisse zu Kosten für den Einjahreszeitraum vorlagen. Hätte man einfach Ausgaben pro Patient pro Jahr aus den Sekundärdaten genommen, hätte man aber selbst bei Adjustierung keine Prognosen darüber machen können, ob die zukünftigen Kosten bei Umstellung auf einen anderen Wirkstoff sich so verhalten würden wie die erhobenen Durchschnittskosten für diesen Wirkstoff. Eine kausale Attribuierung wäre nicht möglich. Daher musste der Weg über die Ergebnisse aus der Kosten-Nutzen-Bewertung im Kurzzeithorizont gewählt werden. Damit sind die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse vorsichtig zu interpretieren, da Kostenveränderungen für den Behandlungsverlauf der Monate 3 bis 12 nicht abgebildet wurden.

### 9.3.2 Ergebnisse

Primäres Einschlusskriterium für die Zielpopulation waren gemäß Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung diejenigen Patienten, die laut NVL initial medikamentös behandelt werden, mit den ambulanten Diagnosen gemäß ICD-10 „mittel“ F32.1 oder „schwer“ F32.2. In der Nutzenbewertung wurden zwar Patienten mit leichter Depression nicht ausgeschlossen, insgesamt stellt die Zielpopulation der vorgeschalteten und ergänzten Nutzenbewertung aber eine adäquate Grundlage dieser Kosten-Nutzen-Bewertung dar. Diese Diagnosen gemäß ICD-10 unterschieden sich für das Vorliegen mindestens eines Krankenhausereignisses, mindestens eines Krankengeldereignisses und medikamentöser Therapie statistisch signifikant von den weiteren verfügbaren Diagnosen für Depression (vgl. Anhang G). Mit dem primären Einschlusskriterium wurde ein hoher Anteil unspezifischer Diagnosen ausgeschlossen (vgl. G-BA [196]). Entsprechend wird angenommen, dass die Zielpopulation in der GKV und damit die berechneten Ausgaben für alle GKV-Versicherten mit mittelschwerer und schwerer Depression mit Antidepressivatherapien mangels differenzierter Diagnosedaten tendenziell unterschätzt sind.

Der so berechnete Anteil der Zielpopulation in der GKV (bezogen auf 18- bis 65-Jährige) beträgt 0,72 %. Doyle et al. 2001 [109] verwendeten in einer multinationalen Studie zur Bestimmung des „health economic impact of antidepressants usage from the payer perspective“ – ohne Ausweis eines Schweregrads – jährliche Behandlungsprävalenzen von 0,3 %, 0,6 %, 1 %. Weiterhin ergibt sich aus einer Erhebung von Bramesfeld et al. [137] mit Daten der ehemaligen Gmünder Ersatzkasse im Jahr 2004, standardisiert für Alter und Geschlecht auf die Population der GKV, eine medikamentöse Behandlungsprävalenz von 3,48 % für alle Versicherten mit einer Depression, d. h. auch für leichte und unspezifische Depressionsdiagnosen sowie für Erst- und Zweitlinientherapie. Auch auf Basis dieser Routinedatenanalyse wird vermutlich die weitere Selektion aus diesen 3,48 % von nur „mittleren“ oder „schweren“ Erkrankungen sowie von nur „Erstlinientherapie“ zu einem Anteil von ca. 1 % an der Gesamtbevölkerung führen.

Im M-RSA wurde für Versicherte bei Vorliegen einer hierarchisierten Morbiditätsgruppe (HMG) 058 „Depression, posttraumatische Belastungsstörungen, Verhaltensstörungen“ für das gesamte Jahr 2010 ein geschlechts-, alters- und risikoadjustierter Zuschlag von 1328,81 € für Ausgaben in den Bereichen ambulante Versorgung, stationäre Versorgung und Arzneimittel veranschlagt [197]. Nach Ermittlung der indikationsbezogenen Kosten, wie in Abschnitt 6.1.4.2 und Abschnitt 7.1.2 beschrieben, beansprucht ein Versicherter der BARMER GEK der „Kohorte Erstlinie“ gewichtet nach Alter und Geschlecht für die GKV im Durchschnitt 1349,06 € jährlich für Antidepressiva zu aktuellen Bruttopreisen sowie ambulante und stationäre Versorgung zu aktuellen Preisen.

Die Selektionskriterien für die HMG 058 definieren im Vergleich zu „mittlere und schwere Depression mit Erstlinientherapie, 18 bis 65 Jahre“ ein weiter gefasstes Krankheitsspektrum und haben keine Altersbeschränkung. Dennoch wird der geschätzte M-RSA-Zuschlag, berechnet für die gesamten Abrechnungsdaten der GKV, zumindest als grobe Vergleichsgröße zu den hier bestimmten indikationsbezogenen Kosten angeführt.

Ein weiterer Abgleich mit Erhebungen zu direkten Kosten der Depression, die in einem Review von Zerth et al. [49] identifiziert wurden, ermöglicht eine Einordnung der hier erhobenen Kosten:

Tabelle 157: Vergleich der indikationsbezogenen durchschnittlichen Jahreskosten mit bisherigen Studienergebnissen nach Kostenbereichen

<b>Kostenbereich</b>	Friemel et al. [140] <b>Befragung Patienten</b>	Gandjour et al. [198] <b>Befragung Ärzte</b>	Luppa et al. [142] <b>Befragung Patienten und Ärzte</b>	Salize et al. [50] <b>Analyse Leistungser- bringerdaten</b>	<b>Vorliegende Analyse Daten der BARMER GEK<sup>a</sup></b>
<b>Arzneimittel</b>	116 €	416 €	393 €	449 €	157 € <sup>b</sup>
<b>ambulant</b>	435 €	460 €	385 €	1351 €	544 €
<b>stationär</b>	674 €	877 €	796 €	686 €	646 €
<b>sonstige</b>	39 €	0 €	78 €	91 €	0 €
<b>gesamt</b>	1264 €	1753 €	1652 €	2577 €	1347 €

a: „Kohorte Erstlinie“, gewichtet nach Alter und Geschlecht für die GKV  
b: Bruttoausgaben zu aktuellen Preisen für Antidepressiva, die in Erstlinie verordnet wurden, und weitere Antidepressiva, die parallel bzw. nachgeordnet verschrieben wurden  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Die Summe der erhobenen Kosten ist im Vergleich niedrig. Die erhobenen ambulanten Kosten liegen höher als die der meisten anderen Studien. Das kann an der Populationsbeschränkung auf die Diagnosen „F32.1“ und „F32.2“ liegen. Einerseits werden diese Diagnosen vorwiegend von Fachärzten mit tendenziell höheren Behandlungskosten gestellt (vgl. GBA [196]). Andererseits liegt in der so selektierten Zielpopulation – alle Patienten erhalten Therapie mit Antidepressiva – im Vergleich zu den anderen Erhebungen gegebenenfalls eine durchschnittlich höhere Krankheitschwere vor, die zu vergleichbar höherer ambulanter Leistungsanspruchnahme führt.

Sonstige Kosten (beispielsweise für Heil- und Hilfsmittel) wurden zur Berechnung der GKV-Ausgaben und der Ausgabenveränderungen nicht herangezogen. Entsprechend den Studien (vgl. Tabelle 157) würden diese Kosten die errechneten GKV-Ausgaben um 3 bis 4 % erhöhen.

Für die Hochrechnung des Krankengelds zur Bestimmung der Ausgaben der GKV wurde im Modell angenommen, dass die Verteilung von Einkommen, Erwerbsstatus und Krankengeldberechtigung bei Versicherten der BARMER GEK innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppen derjenigen der GKV entspricht. Krankengeld wurde als großer Kostenblock zwecks Ausweis der vollständigen GKV-Ausgaben im Referenzszenario ohne Differenzierung nach Wirkstoffen erhoben, da die dafür nötigen Subgruppenvariablen Erwerbsstatus und Krankengeldberechtigung nicht vorlagen.

### Größe des Effekts auf die Gesamtausgaben

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse auf Basis der Ergebnisse der Therapiekosten der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Erstattungspreise für Remission oder Ansprechen schätzt, dass die Veränderung des Erstattungspreises sowohl für Venlafaxin als auch für Mirtazapin bei



gleichzeitiger Umstellung von 75 % der dominierten Technologien (Maximalszenario) zu einer Ausgabenreduktion für die Zielpopulation der 18- bis 65-jährigen Personen mit mittlerer bis schwerer Depression von max. knapp 6 Mio. € oder max. etwa 1 % der Gesamtausgaben für diese Zielpopulation führt. Auch wenn die Interquartilsregion der zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise einbezogen wird, ändert sich dieser Effekt nicht wesentlich nach oben oder unten.

Bei isolierter Betrachtung der Arzneimittelkosten für alle Verordnungen in der GKV zeigte sich eine Reduktion der Jahresgesamtausgaben für Antidepressiva im Spektrum von 4,6 bis 8,1 %, bzw. von 0,63 % bis 10,25 % bei Beachtung der möglichen Ober- bzw. Untergrenzen für den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aus den Sensitivitätsanalysen. Dabei sind die Antidepressiva für 0,25 % der Gesamtausgaben der GKV von 175 Mrd. € verantwortlich.

Die Auswirkung der Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises auf die Ausgabenveränderung ist im Modell der Ausgaben-Einfluss-Analyse relativ gering (vgl. Abschnitt 7.3.2.2). In mehrfacher Hinsicht handelt es sich um einen eher konservativen Ansatz, mit dem nur die tatsächlich belegten bzw. belegbaren Auswirkungen auf das Budget dargestellt werden.

- 1) Die Arzneimittel machen einen relativ geringen Anteil an den Ausgaben für die Behandlung der Depression aus. Der hier angesetzte Anteil entspricht dem internationalen Schnitt, wo die Arzneimittel etwa 4 bis 11 % der Ausgaben für die Behandlung der Depression ausmachen. Somit zeigt sich bei isolierter Betrachtung der Veränderungen der Arzneimittel nur ein geringer Effekt.
- 2) Es wurde eine aufgrund der in der NVL niedergelegten Angaben zur medikamentösen Therapie bei Depression eingeschränkte Population in die Ausgaben-Einfluss-Analyse aufgenommen. Für andere Populationen kann keine Aussage gemacht werden.
- 3) Außerdem ist der aufgrund des kurzen studienbelegten Zeitraums kausal attribuiere Unterschied zwischen den Strategien über die Differenz der Arzneimittelkosten nicht sehr hoch. Da aber für die Sekundärdaten nicht angenommen werden kann, dass sich die Behandlungskosten bei Wechsel einer Strategie denen der neuen Strategie angleichen, wurde dieses sehr konservative Vorgehen gewählt.
- 4) Im Modell der Ausgaben-Einfluss-Analyse wurden zwecks Kompatibilität mit den Ergebnissen der Kosten-Nutzen-Bewertung die dort verwendeten wirtschaftlichen Preise verwendet (vgl. Abschnitt 6.4.4.2), da zum Zeitpunkt der Analyse in den Arzneimitteldaten die zur Berechnung des Nettopreises notwendige Angabe des Herstellerrabatts fehlte. In Relation zu aktuellen Preisen für alle abgegebenen Produkte, Darreichungsformen und Packungsgrößen für die substituierten Substanzen ist eine größere Ausgabendifferenz aufgrund des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises zu erwarten.

#### 9.4 Würdigung und Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch folgende übergeordnete Punkte angesprochen:

- (mit Einführung des AMNOG geänderte) rechtliche Vorgaben für das Institut
- Methode der Effizienzgrenze und damit verbundene Zahlungsbereitschaft
- Einhaltung internationaler Standards der Gesundheitsökonomie und evidenzbasierten Medizin
- grundsätzliche Anwendung adjustierter indirekter Vergleiche in IQWiG-Berichten
- Verfahrensablauf der Anhörung (Verlängerung der Stellungnahmefrist auf 2 Monate)
- Detailgrad der KNB-Methoden und der Arbeitspapiere Kostenbestimmung und Modellierung
- Übersetzung der IQWiG-Methoden in Englisch
- erneute Diskussion der IQWiG-Methoden mit nationalen Fachgesellschaften
- (Publikation von) andere(n) Produkte(n) des Ressorts Gesundheitsökonomie
- Verfügbarkeit von Kostendaten (inklusive Routinedaten) im Rahmen von § 35a SGB V
- dynamische Lebenszeit und Patentschutz von Arzneimitteln allgemein
- Aufwand / Ressourcenverbrauch bei der Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung

Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methoden, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan G09-01) [199]. Dabei handelt es sich um Stellungnahmen zu folgenden Themen: Betrachtung aller zugelassenen Anwendungsgebiete (statt des vom G-BA beauftragten), Zusammenfassung von Substanzen zu Wirkstoffklassen, Verwendung von Leitsubstanzen als Vertreter von Wirkstoffklassen, Quellen und Gründe für die Auswahl der Endpunkte für die Kosten-Nutzen-Bewertung, Einschluss von Agomelatin und Berücksichtigung des EPAR für Agomelatin, erneute Nutzenbewertung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung, Möglichkeit unterschiedlicher Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien und adjustierten indirekten Vergleichen, Verwendung des MTC-Ergebnisses als Hauptergebnis für die Kosten-Nutzen-Bewertung

sowie Ausweitung der Perspektive auf andere Sozialversicherungsträger. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten 9.1 bis 9.3 adressiert wurden:

- fachliche Begründung zur Beurteilung bedeutsamer Inkonsistenz im Netzwerk (Abschnitt 9.1.2)
- Definition der Therapienaivität (Erstlinientherapie) (Abschnitt 9.2.1)
- strategiespezifischer Kostenunterschied nur bei TZA mit EKG (Abschnitt 9.2.2)
- Modellierung des Kurzzeithorizonts über einen Entscheidungsbaum (Abschnitt 9.2.3)
- Berücksichtigung von unerwünschten Ereignissen nur auf Nutzenseite (Abschnitt 9.2.3)
- ausschließliche Berücksichtigung der Kosten für die Zweitlinientherapie (Abschnitt 9.2.3)
- Nichtberücksichtigung von Mortalität (Abschnitt 9.2.3)
- Durchführung eines Delphi-Prozesses (Abschnitt 9.2.3)
- Herausforderung der Überführung von Erfahrungen aus dem Praxisalltag in abstrakte Zahlen für die befragten Experten (Abschnitt 9.2.3)
- Zeichnung von Effizienzgrenzen für nur 2 Endpunkte (Abschnitt 9.2.4)
- indikationsspezifische Preise für das vom G-BA beauftragte Anwendungsgebiet (Abschnitt 9.2.4)
- Endpunktgewichtung mittels Verfahren der multikriteriellen Entscheidungsanalyse wie Analytic Hierarchy Process (AHP) oder Conjoint-Analyse (CJ) (Abschnitt 9.2.4)
- Verwendung eines aggregierten Gesamtmaßes des Nutzens und Schadens (Abschnitt 9.2.4)
- Einschätzung der Adäquatheit des Hauptergebnisses zur Überführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung und insbesondere Berücksichtigung der mit dem Hauptergebnis verbundenen Unsicherheit im Rahmen der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung (Abschnitt 9.2.5)
- fehlende Abbildung von Kostenveränderungen durch einen Wechsel der Therapie in den Monaten 3 bis 12 in der Ausgaben-Einfluss-Analyse (Abschnitt 9.3.1)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten 9.4.1 bis 9.4.29 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

### **9.4.1 Methoden und Ergebnis der Informationsbeschaffung in der Nutzenbewertung**

#### **Zeitpunkt der Aktualisierungsrecherche**

2 Stellungnehmende bemängeln den Zeitpunkt der Recherche, die mit einem Datum vom 01.12.2010 für die Bewertung veraltet sei.

Generell wird für Bewertungen des IQWiG ein möglichst nah am Publikationsdatum gelegener Stichtag zur Aktualisierung der Recherche angestrebt. Im Projektverlauf änderten sich jedoch mit der Einführung des AMNOG die rechtlichen Vorgaben für das diesem Projekt zugrunde liegende Verfahren. Daher wurde auf eine umfassende Aktualisierung der Recherche am Projektende verzichtet (siehe auch Abschnitt 8.1).

#### **Recherche nach Komparatoren im Netzwerk**

2 Stellungnehmende bemängeln die Entscheidung, die Erweiterungsrecherche nicht durchgeführt und so keine gesonderte Literaturrecherche nach Vergleichen der Komparatoren mit Placebo bzw. mit aktiven Komparatoren durchgeführt zu haben.

Das Vorgehen zur Recherche in diesem Projekt ist im Berichtsplan beschrieben und im Zuge der Anhörung zum Berichtsplan gewürdigt worden. Die Konsequenz dieses Vorgehens für das konkrete Projekt soll im Folgenden für den Abschlussbericht ergänzend gewürdigt werden.

Die Recherche für den vorliegenden Bericht wurde im Sinne des Auftrags des G-BA für 4 Prüfsubstanzen auf Basis der vorgeschalteten Nutzenbewertungen durchgeführt; für diese Substanzen wurde der Studienpool systematisch recherchiert.

Für die Kosten-Nutzen-Bewertung war die Durchführung adjustierter indirekter Vergleiche für die adäquate Datensynthese notwendig. Hätte kein verbundenes Netzwerk mit den paarweisen Vergleichen der Prüfsubstanzen gebildet werden können, wäre eine Erweiterungsrecherche vorgenommen worden. Diese hätte gegebenenfalls weitere Datenpunkte für das Netzwerk identifiziert mit dem Ziel, die methodischen Voraussetzungen (zum Beispiel Prüfung der Konsistenzannahme) für die Weiterführung robuster Daten in die Kosten-Nutzen-Bewertung zu schaffen.

Zum Zeitpunkt der Aktualisierungsrecherchen waren die Netzwerke aus den paarweisen Vergleichen ausreichend gebildet, sodass eine Erweiterungsrecherche für die Schaffung der methodischen Voraussetzungen nicht notwendig war. Somit war für dieses Projekt das Vorgehen der Recherche adäquat.

In der Konsequenz ist nicht nach Komparatoren systematisch recherchiert worden, das heißt, dass nicht alle öffentlich verfügbaren direkt vergleichenden Studien beispielsweise mit TZA, SSRI und Placebo untereinander in das Netzwerk eingegangen sind. Diese Komparatoren bilden jedoch im Ergebnis in einigen Endpunkten die Effizienzgrenze und haben eine Bedeutung für das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung. Da sich die Ergebnisse der MTC

Meta-Analyse auf Basis eines konsistenten Modells simultan aus den verfügbaren Daten speisen – und die Studiengrundlage in dem vorliegenden Projekt sehr umfangreich war –, ist bei den Schätzern, für die keine oder wenige Datenpunkte aus direkten Vergleichen vorlagen, dennoch davon auszugehen, dass sie ausreichend robust sind. Wie in Abschnitt 9.1 diskutiert, sind Abweichungen der direkt vergleichenden Studienergebnisse von den Ergebnissen der adjustierten indirekten Vergleiche erklärbar und führen in den genannten Fällen zu keiner grundsätzlichen Einschränkung der Aussagekraft des Hauptergebnisses, welches in die Kosten-Nutzen-Bewertung weitergeführt wurde. Das wird dadurch gestützt, dass auch in den Stellungnahmen keine Daten vorgelegt wurden, die diese Einschätzung in Zweifel setzen.

In Folgeprojekten ist über die Recherchestrategie projektspezifisch zu entscheiden.

### **Identifikation und Einschluss weiterer Studien**

Ein Stellungnehmender benennt 3 Studien bzw. Publikationen, die nicht berücksichtigt worden seien.

Die Studie Perahia 2009 [200] wurde ausgeschlossen, da Duloxetin in Deutschland keine Zulassung für die Rezidivprophylaxe hat. Aus dem der Stellungnahme beigefügten Volltext zu Raskin 2008 [201] geht anhand der Clinical Trial Registry-Nummer hervor, dass sich sowohl diese als auch die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Publikation Raskin 2007 auf dieselbe Studie bezieht. Die neue Publikation enthielt keine relevanten neuen Ergebnisse. Die dritte benannte Studie, Cutler 2009, wurde bereits in der Aktualisierungsrecherche identifiziert und im Abstractscreening ausgeschlossen [202]. Die Publikation erfüllt jedoch nach erneuter Betrachtung die Einschlusskriterien für die Zusammenstellung des Studienpools. Eine erneute Berechnung der Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zu Endpunkten, zu denen Daten aus Cutler 2009 vorlagen, ergab, dass die Berücksichtigung der Studiendaten zu keiner relevanten Änderung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung führen würde. Anhang E enthält eine detaillierte Beschreibung der zusätzlichen Daten und der durchgeführten Berechnungen.

#### **9.4.2 Änderung der Placeboeffekte im Zeitverlauf**

In einer Stellungnahme wurde die Berücksichtigung eines sich im Zeitverlauf ändernden Placeboeffekts („Placebo Drift“) gefordert.

Dieser Aspekt wurde bereits in der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan festgehalten, soll jedoch hier im Kontext der Ergebnisse ergänzend gewürdigt werden. Es ergab sich im Rahmen der Heterogenitätsprüfung für 5 paarweise Vergleiche eine unerklärte bedeutsame Heterogenität. In 2 dieser 5 Fälle, in denen eine unerklärte bedeutsame Heterogenität vorlag, war ein Vergleich mit Placebo betroffen. Hierbei handelt es sich um 2 Studien für den Vergleich Agomelatin vs. Placebo die für die Endpunkte Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Studien zur Rückfallprävention) in sternförmigen Netzwerken nicht berücksichtigt wurden. Es zeigten sich jeweils entgegengesetzte Effektrichtungen. Die zugrunde liegenden Studien waren im Juni 2002 und

Februar 2007, die 3 jeweils im Netzwerk verbliebenen Studien waren im Zeitraum von April 1998 bis 2003 abgeschlossen. Zum einen überlappt sich daher der Zeitraum der Durchführung dieser Studien, zum anderen wird durch die in der Stellungnahme angegebenen Volltexte (Stolk 2003 [203], Rief 2009 [204], Khin 2011 [205]) die Behauptung eines bedeutsamen Placebodrifts über den von den Studien erfassten Zeitraum nicht ausreichend gestützt.

### **9.4.3 Einschätzung von Heterogenität und Verzerrungspotenzial**

#### **Wahl der Maße bzw. Teststatistiken zur Einschätzung von Heterogenität**

Ein Stellungnehmender bemängelte eine Diskrepanz zwischen dem Vorgehen der Nutzenbewertung im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung und den Allgemeinen Methoden bei der Einschätzung bedeutsamer Heterogenität.

Die Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung gehen aus dem Berichtsplan hervor. Bei der Wahl des Maßes  $I^2$  gegenüber dem Heterogenitätstest im Projekt handelt es sich nicht um eine Diskrepanz zu den Allgemeinen Methoden. Dort steht, dass sowohl das  $I^2$ -Maß als auch der Heterogenitätstest verwendet werden kann und dass die Wahl kontextabhängig erfolgt. Aufgrund der Vielzahl von Studien wurde für dieses Projekt die Entscheidung getroffen, das  $I^2$ -Maß heranzuziehen (siehe Abschnitt 5.1.7.3). Zudem war es auch in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen bereits der Fall, dass das  $I^2$ -Maß verwendet wurde.

#### **Einschätzung des Verzerrungspotenzials**

Ein Stellungnehmender hinterfragt die Verwendung der verkürzten Verzerrungspotenzialbewertung, die von den Allgemeinen Methoden abweiche.

Für dieses Projekt wurde, wie in Abschnitt 5.1.4 dieses Berichts detailliert beschrieben, die Verzerrungspotenzialbewertung um 2 Aspekte gekürzt. In Abschnitt 5.1.4 wurde auch begründet, warum diese Anpassungen in der konkret vorliegenden Situation als unbedeutend eingestuft werden. Dies gilt umso mehr, als dass aus der Bewertung des Verzerrungspotenzials in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung keine Aussagen zur Wahrscheinlichkeit eines (Zusatz-)Nutzens (Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg) abgeleitet werden.

Ein Stellungnehmender stuft die für die Kosten-Nutzen-Bewertung angewandte Zusammenfassung von Kategorien bei der Verzerrungspotenzialbewertung als unzulässig ein.

Die Entscheidung für die Zusammenfassung der Kategorien der Studienqualität „grobe Mängel“ und „unklar“ zu einem hohen Verzerrungspotenzial ist im Einklang mit den Allgemeinen Methoden. Dort wird das Verzerrungspotenzial als hoch oder niedrig kategorisiert. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Demnach ist die Zusammenfassung einer grob mangelhaften und unklaren Studienqualität adäquat. Im vorliegenden Projekt wurde in einer der beiden zugrunde liegenden Nutzenbewertungen [1] noch eine Bewertung der Studienqualität in 4 Kategorien

vorgenommen und diese für dieses Projekt in die aktuellen 2 Kategorien des Verzerrungspotenzials überführt. In der zweiten zugrunde liegenden Nutzenbewertung war das Verzerrungspotenzial bereits mit den aktuellen 2 Kategorien eingeschätzt worden. Dieses Vorgehen wird auch insbesondere deshalb als adäquat angesehen, da ein hohes Verzerrungspotenzial gemäß den Allgemeinen Methoden nicht zum Studienausschluss führt, sondern als Faktor zur Untersuchung von Heterogenität herangezogen wird [58]. Dieser letzte Punkt würdigt gleichzeitig einen anderen Aspekt der Stellungnahme, die den Einschluss hoch verzerrter Agomelatinstudien als kritisch sieht. An dieser Stelle wird hinsichtlich des projektübergreifenden Umgangs mit potenziell verzerrten Studien auf die Allgemeinen Methoden verwiesen [58].

Die Berücksichtigung von Unterschieden in der Studienqualität und der damit verbundenen Ergebnissicherheit wurde in einer Stellungnahme als unzureichend kritisiert.

Die Studienqualität ist explizit über die Verzerrungspotenzialbewertung und die Untersuchung von Heterogenität in die Bewertung eingeflossen. Dieser Bericht enthält Angaben zur Methodik in den Abschnitten 5.1.4 und 5.1.7.3. Die Situationen, in denen eine Heterogenität vorlag und das Verzerrungspotenzial der Studien als erklärender Faktor infrage kam, sind in Anhang D.4 beschrieben.

#### **9.4.4 Methoden und Vorgehen bezüglich der adjustierten indirekten Vergleiche**

Mehrere Stellungnehmende gingen auf Aspekte der Methodik und des Vorgehens bezüglich der adjustierten indirekten Vergleiche ein. 3 Stellungnehmende beziehen sich allgemein auf Unterschiede, die sich im Abgleich des Hauptergebnisses der MTC Meta-Analyse mit den direkten Schätzern ergaben.

Gemäß dem Berichtsplan wurde das MTC-Ergebnis nach einer Konsistenzprüfung als Hauptergebnis für den Nutzteile der Kosten-Nutzen-Bewertung gewählt und ebenda bereits gewürdigt. Daher wird, wie oben erläutert, auf diesen Aspekt betreffende Argumente nicht erneut eingegangen. Nachstehend werden weitere Aspekte zum Themenbereich gewürdigt.

Mehrere Stellungnehmende gehen näher auf konkrete Abweichungen der direkten Schätzer vom MTC-Hauptergebnis aus dem Vorbericht ein. So wird postuliert, dass im Endpunkt Ansprechen die direkt vergleichenden Studien belegten, dass aufgrund eines statistisch nicht signifikanten Effekts die Wirksamkeit von TZA lediglich auf Placeboniveau gegeben sei; das signifikante MTC-Hauptergebnis sei ein mathematisches Artefakt. Das Gleiche gelte für den Vergleich Agomelatin vs. Placebo beim Endpunkt Remission, da der direkte Schätzer nicht statistisch signifikant gewesen sei (OR 1,63; 95 %-KI 0,97; 2,74), das MTC-Hauptergebnis hingegen schon. 2 Stellungnehmende setzen die Unterschiede in den Schätzern in den Kontext der allgemein eingeschränkten Aussagekraft indirekter Vergleiche, wie sie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG eingestuft wird. Es wurde kritisiert, dass die Verwendung der direkten Ergebnisse Einfluss auf das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung habe bzw. andere Erstattungspreise nach sich ziehe.

Analog zum Vorgehen bei paarweisen Meta-Analysen wurden anhand von Sensitivitätsanalysen die Hauptergebnisse überprüft. Erklärende Faktoren für Abweichungen des Hauptergebnisses von direkten Schätzern sind im Abschlussbericht erläutert (siehe Abschnitt 9.1.2 zur Datendichte sowie 5.3, Abschnitte zu den Sensitivitätsanalysen). Dort wird beschrieben, dass sich Änderungen der statistischen Signifikanz zufallsbedingt (KI nahe am Nulleffekt) bzw. durch eine Steigerung der Präzision durch die zusätzlichen Informationen im Netzwerk ergeben können. Für Abweichungen, die zu einer relevanten Änderung der Effizienzgrenze führten, wurden diese konkret geprüft (siehe Abschnitt 6.8.3). Insgesamt wurde die Weiterführung des Hauptergebnisses in die Kosten-Nutzen-Bewertung als adäquat erachtet.

Ein Stellungnehmender ist der Ansicht, dass die Verwendung „nicht ausgereifter biometrischer Herangehensweisen“ nicht mit den formalen bzw. rechtlichen Anforderungen an die Bewertung vereinbar sei. Die Unsicherheit, die sich auch durch die Sensitivitätsanalysen zeige, lasse sich nicht über die Ergebnissicherheit ausreichend abbilden. Es wird ferner vorgeschlagen, eine direkt vergleichende Studie anstelle eines adjustierten indirekten Vergleichs anzustreben. Zuletzt fragt der Stellungnehmende, ob nicht nur dann das MTC-Ergebnis zu verwenden sei, wenn für einen Wirkstoffvergleich keine direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Die Anforderung an eine Nutzenbewertung im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Bewertung ist die Bereitstellung einer adäquaten Datenbasis für den Nutzen zur Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung. Dazu ist der gemeinsame quantitative Vergleich aller Interventionen in einer gemeinsamen Analyse unablässig. Die Methode der adjustierten indirekten Vergleiche ermöglicht diese notwendige Analyse. Insbesondere in Situationen mit vielen Therapiealternativen ist der adjustierte indirekte Vergleich eine in der Literatur und Berichten anderer HTA-Agenturen häufig gewählte Methode zur Schaffung der Datenbasis, obgleich es bislang kein etabliertes Standardvorgehen zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen und zur Überprüfung ihrer zentralen zugrunde liegenden Annahmen gibt (siehe dazu auch Absatz weiter unten). Allerdings kann die mit den notwendigen Annahmen verbundene Unsicherheit untersucht werden. Das Anstreben einer neuen, direkt vergleichenden Primärstudie für Vergleiche ohne direkte Evidenz stellt keine ausreichende Lösung dar: Auch wenn Datenpunkte für jeden Wirkstoffvergleich im Netzwerk vorlägen, wäre für die Kosten-Nutzen-Bewertung eine gemeinsame quantitative Analyse der Nutzendaten im Netzwerk notwendig.

2 Stellungnehmende bemängelten die Entscheidungen zum konkreten Vorgehen im Zusammenhang mit der MTC Meta-Analyse. So fehle die fachliche Begründung des Kriteriums für die Beurteilung einer bedeutsamen Inkonsistenz. Bei der Wahl des Kriteriums für die Einschätzung bedeutender Unterschiede in den Sensitivitätsanalysen der MTC-Ergebnisse sei die Effektgröße jeweils zu berücksichtigen, da die Änderungen der Effektgröße um einen Faktor  $> 2$  bei kleinen Effektgrößen sinnvoll sein könnten, bei größeren Effekten



aber ein gravierender Unterschied zwischen dem Hauptergebnis und dem direkten Vergleich bzw. der MTC Meta-Analyse mit allen Studien gegeben sein müsse.

In Anlehnung an die Würdigung des Berichtsplans bezüglich konkreter Entscheidungen bei MTC Meta-Analysen (zum Beispiel in Bezug auf den Umgang mit Inkonsistenzen) besteht zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Vorberichts bei diesem Aspekt kein etabliertes Standardvorgehen. Annahmen und Konsequenzen der Konsistenzprüfung wurden in Sensitivitätsanalysen untersucht, sowohl auf Ebene der Nutzenbewertung (Unterschiede in den Effektschätzern unter Verwendung unterschiedlicher A-priori-Annahmen und im Abgleich mit direkt vergleichenden Studienergebnissen, Anzahl und Verteilung der Studienausschlüsse auf Vergleiche) als auch im Kontext der Kosten-Nutzen-Bewertung (Szenarioanalysen, das heißt Weiterführung der Sensitivitätsanalysen in die Berechnung der Effizienzgrenzen). Für nähere Erläuterungen wird auf die Abschnitte 9.1.3 und 9.2.5 dieses Berichts sowie die Publikation Sturtz und Bender 2012 [193] verwiesen. Das in einer Stellungnahme herausgehobene Kriterium der Effektgröße stellt einen von 3 betrachteten Aspekten bei der Einschätzung der Relevanz von Unterschieden bei Effektschätzern in den Sensitivitätsanalysen dar; es wurden auch Unterschiede in der Signifikanz und der Effektrichtung berücksichtigt. Eine andere Arbeit hat Kriterien für die Einschätzung bedeutender Unterschiede angewendet, die ebenfalls Änderungen in der Effektgröße in ähnlicher Weise wie im vorliegenden Bericht betrachten (mit einem Faktor, Faktor gleich 1,5) [206]. Wie schon in der Anhörung zum Berichtsplan wurden in der Anhörung zum Vorbericht keine Angaben, die über die bekannten Publikationen hinausgingen, oder konkrete Alternativvorschläge gemacht. Insgesamt wird das Vorgehen zur Einschätzung der Relevanz von Unterschieden bei Effektschätzern (in der Effektgröße, Signifikanz und Effektrichtung) weiterhin als wissenschaftlich begründet und vertretbar angesehen. Daher ergab sich aus den Stellungnahmen kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

#### **9.4.5 Placebo als Komparator**

In einer Stellungnahme wird die Ansicht vertreten, dass für die leichte Depression ein Vergleich mit Placebo sinnvoll sei. In 2 Stellungnahmen steht, dass für die mittelgradige bis schwere Depression ein Vergleich mit Placebo weder von der NVL noch dem Auftrag des G-BA gedeckt sei und damit kein Therapiekonzept im Versorgungsalltag darstelle.

Leichte Depressionen wurden in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nicht berücksichtigt, da für diese Patienten laut der NVL zunächst eine aktiv abwartende Begleitung vorgesehen ist – eine generelle Erstbehandlung mit Antidepressiva wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 1.8, 3.2, 6.1.1.1 und 9.2.1). Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Depression hingegen ist neben der Psychotherapie eine medikamentöse Therapie indiziert. Eine Placebothherapie wird weder von den Leitlinien empfohlen noch stellt sie eine ernsthafte Therapieoption im Versorgungsalltag dar.

Die Abbildung des natürlichen Verlaufs bzw. der Do-nothing-Alternative für eine Erkrankung ist jedoch unabdingbar, um auf angemessene Weise den Nutzenzuwachs der Therapien den

Kosten von Nichtstun gegenüberzustellen. In diesem Bericht wurde daher die (in der Praxis von gesundheitsökonomischen Evaluationen durchaus übliche) Annahme getroffen, dass Placebo als Komparator den natürlichen Krankheitsverlauf ausreichend widerspiegelt.

In 2 Stellungnahmen wird kritisiert, dass Placebo keiner Do-nothing-Alternative für den natürlichen Krankheitsverlauf entspreche; hierzu müsse in den Studien ein Arm mit unbehandelten Patienten eingeschlossen werden. In einer Stellungnahme wird spekuliert, dass – sollte der tatsächliche natürliche Verlauf bei einer Depression anders sein als angenommen – die Senkung der Basispreise in den Endpunkten Ansprechen und Remission geringer ausfallen würde. Der Stellungnehmende schlägt weiterhin vor, dass alternativ mit weniger Vergleichsinterventionen und einem anderen Brückenkomparator als Beginn der jeweiligen Effizienzgrenze die dann noch zustande kommenden indirekten Vergleiche erneut berechnet werden sollten.

Für die in 2 Stellungnahmen vorgelegte Studie Hegerl et al. 2010 ist der Nachweis nicht geführt, dass der in dieser Studie verwendete Arm mit „geführter Selbsthilfegruppe“ keine Behandlung darstellt; in ihr sollten Psychotherapeuten eine unterstützende Atmosphäre kreieren, die den Teilnehmern (Patienten mit leichter bis mittelschwerer Depression) erlaubte, über ihre Situation und ihr tägliches Leben zu kommunizieren (siehe Hegerl et al. 2010 [207], S. 33). Daher wird weiterhin davon ausgegangen, dass es in der Indikation Depression keine Studien gibt, in denen ein Arm mit Patienten eingeschlossen wurde, der gänzlich auf eine Intervention und / oder Beobachtung im Rahmen eines klinischen Settings verzichtet.

Die Interpretation des Stellungnehmenden zur Senkung der Basispreise in den Endpunkten Ansprechen und Remission ist unvollständig. Dass der natürliche Verlauf tatsächlich anders liegen kann als im Basisfall (mit dem Median über alle Placeboarme der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien) angenommen, zeigen die durchgeführten Einweg-Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 6.8.2. Für die Endpunkte Remission und Ansprechen ist ersichtlich, dass der Net Health Benefit im Basisfall nicht immer am niedrigsten ist (bis auf Venlafaxin im Endpunkt Remission und Mirtazapin im Endpunkt Ansprechen; vgl. Abschnitt 6.8.2.1 und 6.8.2.2). Hieraus folgt, dass – sollte der tatsächliche natürliche Verlauf bei einer Depression anders sein als angenommen – die Senkung der Basispreise in den Endpunkten Ansprechen und Remission sowohl geringer als auch höher ausfallen könnte.

Darüber hinaus hat Placebo keine Sonderstellung in der Nutzenbewertung (zum Beispiel als „Brückenkomparator“ in der MTC Meta-Analyse), sondern stellt lediglich einen Komparator im Netzwerk dar. Erst für die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde Placebo als Referenzvergleich gewählt. Der Vorschlag, weniger Komparatoren zu nehmen bzw. mit einem anderen Referenzvergleich zu arbeiten, muss zurückgewiesen werden. Dem Gedanken des Effizienzgrenzenansatzes folgend galt es in diesem Projekt, alle relevanten Interventionen innerhalb einer Indikation zu betrachten.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.6 Altersbeschränkung der Population**

In 3 Stellungnahmen wird die Einschränkung der Population auf Patienten von 18 bis 65 Jahre kritisiert. Diese Einschränkung entspreche nicht dem Auftrag des G-BA, schließe eine besonders sensible Population (ältere Patienten) aus und beeinträchtige die Repräsentativität und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung. Ein Stellungnehmender schlägt daher vor, dass Subgruppen für die Altersklassen „18 bis 65 Jahre“ und „65 Jahre und älter“ analysiert werden sollten.

Wie in Abschnitt 6.1.1.1 beschrieben, gab es in der Nutzenbewertung keine Altersbeschränkung nach oben beim Einschluss von Patienten in Studien. Wurde im Rahmen der Informationssynthese für einige paarweise Vergleiche jedoch endpunktspezifisch eine bedeutsame Heterogenität identifiziert, die mit dem Effektmodifikator Alter in Verbindung gebracht werden konnte, wurden Studien ausgeschlossen, in die ausschließlich Patienten mit einem Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen worden waren. Zeigte sich endpunkt- und vergleichsspezifisch keine bedeutsame Heterogenität, so verblieben auch Studien mit ausschließlich älteren Patienten (65 Jahre und älter) im Studienpool. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wurde exemplarisch für die Population von Patienten von 18 bis 65 Jahre durchgeführt.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

Ein Stellungnehmender weist darauf hin, dass die Einschränkung der Population bereits in der Kurzfassung erwähnt werden sollte. Ein Hinweis in der Kurzfassung auf die Einschränkung der Population wurde im Abschlussbericht ergänzt.

#### **9.4.7 Ausschluss Komorbidität und Komedikation**

In einer Stellungnahme steht, dass die Kosten-Nutzen-Bewertung nicht repräsentativ sei und die wahren Kosten unterschätze, da keine Begleiterkrankungen der Patienten betrachtet würden. Ein anderer Stellungnehmender schreibt, dass die erforderliche Komedikation nicht berücksichtigt worden sei, was in der Folge Antidepressiva begünstige, deren Nebenwirkungsprofil eigentlich ungünstiger sei.

Generell wurde die Population so definiert, um eindeutig durch die Behandlung der Depression verursachte Kosten zu erheben. Daher handelt es sich aufseiten der Kosten nicht um ein Problem fehlender Repräsentativität, sondern um eine Begrenzung, um diejenigen Kosten auszuschließen, die nicht der Depression zuzuordnen sind und auf dieser Basis verzerrte Kosteneffekte zwischen den Arzneimitteln zu erheben. Es ist allgemein üblicher Standard der Gesundheitsökonomie, indikationsbezogene Kosten zu erheben und damit Kosten für Begleiterkrankungen nicht zu berücksichtigen [208].

In der Dokumentation zur Würdigung der Anhörung des Berichtsplans [199] steht bereits, dass primär das Anwendungsgebiet der Depression untersucht werden sollte und keine zusätzlichen Indikationen (zum Beispiel Schmerz) berücksichtigt werden würden. Dies entspricht auch dem Auftrag des G-BA.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.8 Abhängigkeit der Effektschätzer vom Schweregrad der Erkrankung**

Ein Stellungnehmender schreibt, dass bei den Effektschätzern nicht nach dem Schweregrad der Erkrankung unterschieden wurde und eine Begründung für die Annahme fehle, dass die Effektschätzer nicht vom Schweregrad abhängen.

Wie in Abschnitt 5.1.7.5 beschrieben, wurde der Schweregrad der Depression als möglicher Effektmodifikator in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Es wurde jedoch keine Heterogenität identifiziert, die sich durch den Schweregrad hätte erklären lassen. Es gingen in die Effektschätzer also alle in den Studien untersuchten Patienten mit unterschiedlich schweren Depressionen ein. Die Abschnitte 5.3.1 und 6.1.1.1 weisen zudem darauf hin, dass – trotz des Einschlusses von Patienten mit leichter oder schwerer Depression – der Schweregrad dieser Patienten durchschnittlich im Bereich der mittelschweren Depression lag.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.9 Auswahl des Zeitraums bzw. längerfristige Modellierung**

In mehreren Stellungnahmen wird bedauert, dass ausschließlich für den studienbelegten Zeithorizont der Akuttherapie Effizienzgrenzen und Erstattungspreise hätten ermittelt werden können und die Analyse insgesamt nur ein Jahr berücksichtigt. Außerdem wird eine über einen 12-Monats-Zeitraum hinausgehende, längerfristige Modellierung angeregt.

Auf den allgemein kurzen Zeithorizont der Studien in der Nutzenbewertung wurde bereits in der Diskussion unter Abschnitt 9.2.1 hingewiesen. Ergänzend soll hier dazu Stellung genommen werden, dass das Arbeitspapier Modellierung [209] in einem sekundären Szenario die Betrachtung eines über die Studiendauer hinausgehenden Zeitraums erlaubt – wie 2 Stellungnehmende korrekt aufzeigen –, falls dies für den Entscheidungsträger relevant sein könnte.

Aus den vorhandenen Studiendaten zur Rezidivprophylaxe ließen sich keine validen Aussagen in ein Modell überführen, die es ermöglichten, den Effekt auf ein Rezidiv in 10 bis 15 Jahren zu modellieren. In den KNB-Methoden [53] heißt es hierzu auf Seite 36: „Der Zeithorizont für die Kostenbestimmung muss nicht auf Zeiträume beschränkt werden, für die eine Evidenz aus klinischen Studien für den Nutzen der Gesundheitstechnologien vorliegt. Jedoch sollte in keinem Fall durch prognostische Anpassungen ‚neuer Nutzen‘ künstlich generiert werden.“. Auch in einem Bericht des NICE [95] mit einer gesundheitsökonomischen Analyse der Depression wird nur über einen Zeitraum von 12 Monaten modelliert. Die

Autoren begründen dies damit, dass ein längerer Zeithorizont wünschenswert sei, aber der Mangel an geeigneter klinischer Evidenz eine Berücksichtigung dessen in der Modellierung verhindere.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.10 Annähernd kardinalskalierte Endpunkte**

In 2 Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass der Effizienzgrenzenansatz kardinalskalierte Endpunkte verlange und diese Eigenschaft für die Nutzenkategorien der Indikation Depression nicht überprüft worden sei; dies könne aber (im Gegensatz zur Mortalität) nicht bei allen klinischen Endpunkten zweifelsfrei unterstellt werden.

In den KNB-Methoden wird erläutert, dass ein annähernd kardinalskalierter Nutzen notwendig ist, um das Kosten-Nutzen-Verhältnis aussagekräftig interpretieren zu können. Unter Kardinalskalierung ist zu verstehen, dass 2 als gleich groß anzusehende Zuwachsbeträge auch tatsächlich einem gleich großen Zuwachs des Nutzens entsprechen [53].

Die Endpunkte Remission, Ansprechen, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und Rückfall fanden dahin gehend Verwendung, dass der Anteil der Patienten, die den betreffenden Endpunkt erreichen, auf der Nutzenskala in Prozent abgetragen wurde (für Definitionen der Endpunkte siehe Abschnitt 4.2.2). Weiterhin kann man von einer approximativen Kardinalskalierung im für den Nutzen relevanten Wertebereich ausgehen (zum Beispiel ist das Erreichen einer Remission bei 40 % statt 30 % aller Patienten als genauso groß anzusehen wie das Erreichen einer Remission von 60 % statt 50 % aller Patienten). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als Nutzen die QLDS-Veränderung als gewichtetes Mittel des Unterschieds zwischen Werten vor und nach der Akuttherapie abgetragen. Hierbei wurde, wie auch implizit in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen, ebenfalls eine approximative Kardinalskalierung angenommen.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.11 Bestimmung der Kosten für Arzneimittel**

In einer Stellungnahme wird die Auswahl der Leitsubstanzen für SSRI und TZA kritisiert (Paroxetin bzw. Maprotilin), da es sich nicht um die verordnungstärksten Vertreter der entsprechenden Wirkstoffklassen handle und sie nicht den Leitsubstanzen der aktuellen Rahmenvereinbarung nach § 84 Abs. 7 SGB V zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entsprächen. Gleichzeitig ist dem Stellungnehmenden unklar, ob die Preise des verordnungstärksten Generikums zugrunde gelegt wurden oder je Wirkstoff das günstigste Präparat ausgewählt wurde.

Wie in Abschnitt 6.4.4.2 erwähnt, wurden je Wirkstoff die Preise des verordnungstärksten Generikums bzw. des Originalpräparats, wenn kein Generikum vorhanden war, recherchiert. Für jeden dieser Wirkstoffvertreter wurde dann das günstigste Präparat (gemessen über den

Preis für die jeweilige Standardtagesdosis) in Abhängigkeit von der Wirkstärke und Darreichungsform ausgewählt. Für die Wirkstoffklassen SSRI und TZA wurde außerdem zusätzlich jeweils der günstigste Wirkstoff in der jeweiligen Klasse als Leitsubstanz bestimmt. Hier wurden die wirtschaftlichsten Preise über alle Wirkstärken und Darreichungsformen aller Vertreter in der jeweiligen Wirkstoffklasse ausgewählt. In Abschnitt 6.1.3.3 wird dieses Vorgehen mit dem Prinzip der Effizienz begründet. Die Leitsubstanzen müssen daher nicht notwendigerweise den Leitsubstanzen aus der Rahmenvereinbarung zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entsprechen. Darüber hinaus betrachtet der Stellungnehmende die Situation im Jahr 2012; den aktuellen Stand thematisiert das neu eingefügte Kapitel 8 im Abschlussbericht.

Ein weiterer Stellungnehmender schlägt vor, dass die Arzneimittelkosten durch eine Gewichtung der Marktanteile bzw. auf Grundlage von Festbeträgen ermittelt werden sollten, da Festbeträge aufgrund von § 35 Abs. 5 SGB V als wirtschaftlich anzusehen seien.

Auch wenn Festbeträge als wirtschaftlich anzusehen sind, sind sie Erstattungshöchstbeträge und reale Preise können darunter liegen. Daher wurde für diese Kosten-Nutzen-Bewertung entschieden, auch bei Wirkstoffen, die der Festbetragsregelung unterliegen, jeweils den günstigsten Vertreter auszuwählen (vgl. Abschnitt 6.4.4.2). Zudem wird die Bewertung aus Sicht der GKV-Versichertenperspektive durchgeführt. Entsprechend müssen auch die Zahlungen betrachtet werden. Deren Höhe bestimmt sich unter anderem durch die Differenz zwischen Apothekenabgabepreis und Festbetrag.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass die vom IQWiG gewählte Vorgehensweise zur Ermittlung der Arzneimittelkosten nicht im Einklang mit den Empfehlungen des Arbeitspapiers zur Kostenbestimmung stehe.

Das Arbeitspapier Kostenbestimmung [78] beschreibt im vom Stellungnehmenden zitierten Abschnitt Empfehlungen zur Standardisierung von Kosten, darunter auch für Arzneimittel. Für diese wird ein angepasster ambulanter Preis empfohlen, zum Beispiel ein um Krankenkassenrabatte gekürzter Apothekenpreis oder alternativ auch ein Durchschnittspreis aus den 3 günstigsten Arzneimitteln einer Wirkstoffgruppe. Für diese Kosten-Nutzen-Bewertung wurde entschieden, die um Krankenkassenrabatte reduzierten Apothekenabgabepreise zu verwenden (siehe Abschnitte 6.1.3.3 und 6.4.4.2) – wie bereits im Berichtsplan dargelegt und zur Anhörung gestellt. Dass danach, dem Prinzip der Effizienz folgend, der jeweils günstigste Vertreter einer Wirkstoffklasse ausgewählt wird, ergibt sich aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot der GKV (§§ 12 und 35b SGB V), ändert aber nichts an der zuvor durchgeführten empfohlenen Anpassung der ambulanten Preise. Das gewählte Vorgehen widerspricht somit nicht den Empfehlungen des Arbeitspapiers Kostenbestimmung.

In einer Stellungnahme wird bemängelt, dass keine unterschiedlichen patientenindividuellen Dosierungen oder Preisschwankungen berücksichtigt worden seien. Weiterhin kann der

Stellungnehmende nicht nachvollziehen, warum zu den Arzneimittelpreisen keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

Wie in Abschnitt 6.4.4.2 beschrieben wurde, wurde bei möglichen Dosierungsspannen der Mittelwert zugrunde gelegt, da im Modell der einzelne Patient nicht abgebildet werden kann. Wurde der Herstellerpreis im 12-Monats-Zeitraum geändert, wurde der Apothekenabgabepreis über diesen Zeitraum gemittelt. Eine Sensitivitätsanalyse der Arzneimittelpreise war nicht notwendig, denn die Arzneimittelkosten der Komparatoren sollten fix sein.

In 2 Stellungnahmen wird angemerkt, dass die Berechnung der Arzneimittelkosten durch Listenpreise die tatsächlichen Marktgegebenheiten (durch die Ausschreibung der Arzneimittel durch Krankenkassen) zu wenig berücksichtige und zu Verzerrungen führe. Ein Stellungnehmender schlägt konkret vor, dass die Arzneimittelkosten aus den GKV-Routinedaten hätten berechnet werden sollen.

Eine Auswertung der Arzneimittelkosten auf Grundlage der verwendeten GKV-Routinedaten-Stichprobe hätte bedeutet, dass die Arzneimittelkosten ausschließlich Rabatte der BARMER GEK abbilden. Dieses Vorgehen wurde daher verworfen, da die Werte dann nicht repräsentativ für die GKV insgesamt gewesen wären. Eine Abbildung aller derzeit gültigen Rabattverträge von Krankenkassen zu allen Wirkstoffen war nicht möglich.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass sich durch das vom IQWiG gewählte Vorgehen zur Berechnung der Arzneimittelkosten unterschiedliche Kosten für die Akut- und die Weiterbehandlungsphase ergäben, sodass kein einheitlicher Erstattungsbetrag berechnet werden könne.

Unterschiedliche Kosten für die Akut- und Weiterbehandlungsphase ergeben sich nicht aus unterschiedlichen Tagesdosen je Wirkstoff. In Abschnitt 6.4.4.2 ist beschrieben, welche DDD in der Kosten-Nutzen-Bewertung herangezogen wurden und dass diese jeweils in der Spannbreite der Tagesdosen der jeweiligen Wirkstoffe aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung liegen. Vielmehr ergeben sich die Kostenunterschiede in der Weiterbehandlungsphase durch die Abbildung der Zweitlinientherapie (Wechsel, Kombination, Augmentation mit Lithium).

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.12 Bestimmung der Kosten für weitere Leistungsbereiche**

Für einen Stellungnehmenden war nicht nachvollziehbar, warum für den Anteil der Patienten, welchem im Modell stationäre Kosten zugerechnet werden, nicht gleichzeitig im selben Zyklus auch ambulante Kosten (für die Einweisung, Nachsorge etc.) zugeordnet wurden.

Die gesundheitsökonomische Modellierung erfolgte in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung durch ein Markov-Modell. Da keine „Discrete Event Simulation“ durchgeführt wurde und damit der Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten nicht abgebildet werden konnte (siehe

Abschnitte 6.1.2.2 und 6.4.3.5), wurde eine Durchschnittsbetrachtung der Kosten je Patient zugrunde gelegt. Wie in Abschnitt 6.4.4.3 beschrieben wurde, liegt die durchschnittlich errechnete Verweildauer im Krankenhaus bei 56 Tagen, was im Modell genau der Zykluslänge von 2 Monaten entspricht (vgl. Abschnitt 6.3.2.2.2). Mit einem Krankenhausaufenthalt ist daher ausgeschlossen, dass in demselben Zyklus weitere Kosten in anderen Leistungsbereichen anfallen. Somit wird davon ausgegangen, dass ein Durchschnittspatient prä- und poststationäre ambulante Kontakte jeweils im vorhergehenden und nachfolgenden Zyklus hat (mit Ausnahme des ersten Zyklus).

Ein Stellungnehmer bemängelt, dass die Bepreisung der Rentenversicherungsleistungen für Rehabilitationskosten nicht eindeutig nachvollziehbar sei.

Die Berechnung der Rehabilitationskosten ist in Abschnitt 6.4.4.5 und Anhang F ausführlich dargelegt. Dieses Vorgehen orientiert sich an dem von Prenzler et al. ([86], S. 56–57) empfohlenen Verfahren für Rentenversicherungsträger, die nicht gleichzeitig Einrichtungsträger sind. Da die Kosten aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne dargestellt werden, wurden – anders als aus der Perspektive der Sozialversicherungsträger – Zuzahlungen berechnet und Transferleistungen (Übergangsgelder) nicht [78,86].

In einer Stellungnahme wird im Bericht eine Begründung vermisst, warum bei der Berechnung der indirekten Kosten die durchschnittlichen den individuellen Arbeitskosten vorgezogen wurden, da das Arbeitspapier Kostenbestimmung beide Methoden als alternative Berechnungswege darstelle. Derselbe Stellungnehmende kritisiert, dass aus dem Bericht nicht hervorgehe, ob die gewichteten durchschnittlichen Arbeitskosten von voll- und teilzeiterwerbstätigen Personen berücksichtigt wurden.

Der Stellungnehmende zitiert das Arbeitspapier Kostenbestimmung nur unvollständig. Für die Bewertung der indirekten Kosten können zwar beide Berechnungswege herangezogen werden; der vom Stellungnehmenden zitierte Absatz endet aber mit dem Satz: „Im Basisfall sollten die durchschnittlichen Arbeitskosten bestimmt werden“ ([78], S. 22). Außerdem wurde in Abschnitt 6.4.4.6 beschrieben, dass der Wert eines verlorenen Arbeitstags auf Grundlage des Arbeitnehmerentgelts berechnet wird, das aus der volkswirtschaftlichen Gesamtrechnung des Statistischen Bundesamts hervorgeht [135]. Diese Kennziffer berechnet sich aus dem durchschnittlichen Arbeitsentgelt aller Arbeitnehmer.

In einer Stellungnahme steht, dass im ersten Zyklus aufgrund der ärztlichen Erstverordnung die Versichertenpauschale für 100 % der Patienten angesetzt werden müsse und dass außerdem die Quartals- bzw. Versichertenpauschale auch für die über 60-jährigen Personen anteilig berechnet werden müsse. Die Berechnung der Versicherten- und Grundpauschale für einen Zyklus mit nur 67 % könne zu Verzerrungen führen. Der Stellungnehmende schlägt vor, den genauen Zeitpunkt des ersten Arztbesuchs im Quartal eines Patienten anhand der Routinedaten zu bestimmen. Weiterhin müssten die Zuzahlungen durch entsprechende Belastungsgrenzen gekappt werden, wobei eine Bestimmung des durchschnittlichen



Bruttoeinkommens – analog zur Berechnung der indirekten Kosten – anhand der GKV-Routinedaten möglich sein sollte.

Die Versichertenpauschale wurde – unabhängig vom Zeitpunkt des Arztbesuchs – in voller Höhe angesetzt. Gleichzeitig wurde im Modell davon ausgegangen, dass der Patient über den Jahreszeitraum durchgehend eine ambulante Betreuung erhält. Ausnahmen bilden ausschließlich die 0 bis 2 % Patienten im Zyklus, die stationär versorgt werden. In den Berechnungen zur Kostenbestimmung war davon auszugehen, dass mögliche Verzerrungen aufgrund des geringen Anteils der betroffenen Patienten (1 % der Patienten befand sich im ersten Zyklus im Krankenhaus) bzw. aufgrund der Auswirkungen in gleicher Größenordnung für alle Strategien im Gesamtergebnis vernachlässigbar sind. Die Versichertenpauschale unterscheidet sich für die 60- bis 65-jährigen Personen nur geringfügig von der Pauschale für die 18- bis 60-Jährigen. Grundsätzlich bestünde die Möglichkeit, diese für die Altersgruppe extra anzusetzen (zum Beispiel mithilfe der Routinedaten). Da aus diesen Zusatzberechnungen keine wesentlichen Auswirkungen auf die Verhandlungsbasis der Erstattungspreise zu erwarten sind, wurden diese Rechenschritte nicht durchgeführt, was entsprechend im Text begründet wurde (vgl. Abschnitt 6.4.4.1). Für das Jahr 2013 sieht auch der EBM nur noch eine Ziffer für beide Altersgruppen vor (siehe Kapitel 8). Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass das durchschnittliche Bruttoeinkommen in den BARMER-GEK-Daten nicht enthalten war.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

### **Bestimmung des Ressourcenverbrauchs**

In einer Stellungnahme steht, dass der gesamte Ressourcenverbrauch der Therapiealternativen berücksichtigt werden müsse – sofern angemessen, auch indirekte Kosten.

Eine Abbildung des gesamten Ressourcenverbrauchs der Therapiealternativen ist weder zielführend noch effizient; stattdessen sollte der relevante Ressourcenverbrauch berücksichtigt werden. Das Arbeitspapier Kostenbestimmung sieht ebenfalls eine umfassende (jedoch keine erschöpfende) Identifikation des Ressourcenverbrauchs vor [78]. Indirekte Kosten wurden zudem in der gesellschaftlichen Perspektive berücksichtigt (siehe die Abschnitte 6.4.1 und 6.4.4.6).

Ein anderer Stellungnehmender merkt an, dass nicht ersichtlich sei, welcher Ressourcenverbrauch direkt das Ergebnis der Expertenbefragung sei und welcher durch den klinischen Experten validiert worden sei.

Alle Ergebnisse zum Ressourcenverbrauch, die aus der Expertenbefragung stammen und in die Kostenbestimmung eingegangen sind, wurden in Tabelle 69 in Abschnitt 6.5 beschrieben. Ein Verweis auf diesen Abschnitt ist in den entsprechenden Textstellen zu finden. Wenn ein Teil des Ressourcenverbrauchs vom klinischen Sachverständigen validiert wurde, wird dies im Text erläutert (zum Beispiel Abschnitt 6.4.4.1, zusätzliche Kosten für TZA für ein EKG).

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass das IQWiG Kosten exklusiv aus Leitlinien bestimmt habe und dies zu Kostenartefakten führen könne. Die in den Methoden des IQWiG festgelegte Bestimmung des Ressourcenverbrauchs durch klinische Experten solle zusätzlich um Angaben aus weiteren Quellen wie Krankenhausentlassungsdaten, Datenbanken der Kostenträger, Berichte von Regierungsbehörden und anderen Institutionen, medizinische Leitlinien und medizinische Fachliteratur mit Peer-Review-Verfahren ergänzt werden. Des Weiteren unterliege das IQWiG einem Trugschluss, wenn es behaupte, die GKV-Routinedaten seien nicht Endpunkten und dem modellierten Krankheitsverlauf zuzuordnen.

Wie in Abschnitt 9.2.2 beschrieben wurde, kann generell eine Zuordnung der Routinedaten zu Gesundheitszuständen oder Endpunkten möglich sein; zum Beispiel beim Myokardinfarkt kann man eindeutig die DRG aus dem stationären Bereich dem Akutzustand zuordnen. Bei der Indikation Depression und den im Modell vorgegebenen Gesundheitszuständen war mit dem vorhandenen Datensatz eine solch differenzierte Betrachtung nicht möglich. Beispielsweise ist es in dem beschränkten Zeitraum in der gegebenen Population nicht möglich, anhand der Sekundärdaten zwischen einem Ansprechen und einer Remission eindeutig zu differenzieren. Ebenso sind die Gründe für eine Zweitlinientherapie (Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Nichtansprechen) nicht aus Sekundärdaten erkennbar. Gerade eine hohe Remissionsrate sollte aber Auswirkungen auf den Erstattungspreis eines Arzneimittels haben. Daher wurden zusätzlich andere Quellen herangezogen, um die nötige Differenzierung zu ermöglichen. Hierbei sind Annahmen unumgänglich und international üblich [95].

Das Institut greift – wie auch in den KNB-Methoden [53] vorgesehen – auf verschiedene Quellen zur Kostenbestimmung zurück, die in Abschnitt 6.4 (insbesondere Tabelle 45 in Abschnitt 6.4.3.5) und Anhang F ausführlich beschrieben sind. Die Ressourcen und die entsprechenden Mengen (Art und Anzahl abgerechneter EBM-Ziffern) sind für die Gesamtkosten der Leistungsbereiche ambulant und Psychotherapie im Abgleich mit den GKV-Routinedaten, dem klinischen Sachverständigen und Informationen aus der NVL veranschlagt worden. Das Mengengerüst wurde für die verschiedenen Gesundheitszustände im Markov-Modell durch einzelne Ergebnisse aus der Expertenbefragung (Abschnitt 6.5) und durch Informationen über den Versorgungsablauf aus der NVL präzisiert (siehe Abschnitt 6.4.4.1). Bei der Berechnung der Arzneimittelkosten wurde die Mengenerfassung unter anderem auf Grundlage der DDD aus der NVL umgesetzt. Teilweise wurden auch Kostenbereiche auf Grundlage der NVL aus der Kostenbestimmung ausgeklammert (Abschnitt 6.4.2). Alle anderen Kostenbereiche wurden unabhängig von der NVL berechnet, da hierzu ohnedies keine Informationen in der Leitlinie vorliegen.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass der Zeitraum von einem halben Jahr ohne Einnahme eines Antidepressivums nicht ausreiche, um Therapienaktivität zu definieren; dies entspreche nicht der Versorgungsrealität. Der Stellungnehmende fragt außerdem, warum im Rahmen der Selektion einer Analysepopulation für die Kostenbestimmung bei der Bestimmung der Indikationspopulation „mittlere und schwere Depression“ die Indikationen

F32.0 / F33.0, F32.8 / F33.8 und F32.9 / F33.9 (entspricht der leichten, atypischen und nicht näher bezeichneten Depression) ausgeschlossen worden seien, die im Nachgang zur Bestimmung der ambulanten Kosten wieder eingeschlossen würden.

Im Bericht wurde keine allgemeingültige Definition für Therapienaivität beschrieben. Auch andernorts wird dies nicht allgemeingültig definiert. Die Populationen der eingeschlossenen Studien (wie auch der Auftrag des G-BA) beziehen sich aber auf eine Population von Patienten mit Depression, die aktuell keine medikamentöse Therapie der Depression erhalten. Um diese Population in den Sekundärdaten abbilden zu können, wurde eine Frist von 2 Quartalen angesetzt, in denen die entsprechenden Patienten kein Antidepressivum erhalten haben sollten. Somit kann sicher ausgeschlossen werden, dass nicht jemand eingeschlossen wird, der nur die Einlösung eines Rezepts versäumt hat, aber noch mit einem Antidepressivum behandelt wird. Eine längere „Karenzfrist“ hätte den Personenkreis in den Sekundärdaten nur unnötig verkleinert. Die Bedingung wäre verschärft worden und hätte zum Ausschluss von weiteren Personen aus der Sekundärdatenanalyse geführt, falls sie auch in einem Zeitraum, der länger als ein halbes Jahr vor dem Auftreten der in den Sekundärdaten betrachteten Behandlungsepisode zurücklag, schon einmal behandelt worden waren.

Patienten, bei denen im Datensatz ausschließlich die Diagnose F32.0 / F33.0, F32.8 / F33.8 oder F32.9 / F33.9 vorlag, wurden aus der Kostenbestimmung ausgeschlossen, da sie nicht der für diese Kosten-Nutzen-Bewertung relevanten Population entsprachen bzw. nicht eindeutig einem Schweregrad der depressiven Erkrankung zuzuordnen waren (vgl. Abschnitt 6.1.4.3.4 und Anhang G). Für Patienten, bei denen mindestens einmal die Diagnose F32.1 / F33.1 oder F32.2 / F33.2 verschlüsselt wurde, war es möglich, dass sie (gleichzeitig) in einem der weiteren Quartale eine Verschlüsselung mit den oben genannten Diagnosen hatten. Diese Kosten wurden dann berücksichtigt, da sie in der zuvor zugeschnittenen Population anfallen. Die Auflistung der ICD-Codes bei der Bestimmung der ambulanten Kosten wird im vorliegenden Bericht daher nicht angepasst.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf dieses Berichts.

### **Zuzahlungen und weitere Änderungen**

Ein Stellungnehmender weist darauf hin, dass sich die Zuzahlungsregelungen im ambulanten Bereich seit 2011 geändert hätten, und regt an, einen entsprechenden Hinweis in den Bericht aufzunehmen bzw. in absehbarer Zukunft eintretende Änderungen durch Sensitivitäts- oder Szenarioanalysen zu berücksichtigen. Des Weiteren würde es unter anderem auch regelmäßige Änderungen des EBM sowie des G-DRG-Systems und Zuzahlungsbefreiungen aufgrund von Rabattverträgen geben.

Ein Abgleich der im Jahr 2011 geltenden Zuzahlungen mit denen im Jahr 2013 ergibt, dass im ambulanten Bereich lediglich die Praxisgebühr für die ärztliche / zahnärztliche Behandlung (10 € pro Quartal) entfallen ist und die Zuzahlung für die häusliche Krankenpflege auf maximal 28 Tage beschränkt wurde [174]. Die Beschränkung der häuslichen Krankenpflege

ist für diese Kosten-Nutzen-Bewertung ohne Bedeutung (siehe Abschnitt 6.4.2) – genauso wie die leicht erhöhten Belastungsgrenzen (siehe Abschnitt 6.4.4.7). Darüber hinaus gab es keine Änderungen der EBM-Ziffern (lediglich des Orientierungspunktwerts) (vgl. Kapitel 8).

Da nicht alle in absehbarer Zukunft eintretenden Änderungen berücksichtigt werden können, bildet die vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung vor allem den gegenwärtigen Stand des Geschehens ab (bzw. den Stand des Jahres 2010 [Nutzendaten und gesundheitsökonomische Evaluationen] bzw. 2011 [Kostendaten]). Vor dem Hintergrund der konkreten Fragestellung dieser Kosten-Nutzen-Bewertung sind daher entsprechend separat geforderte Sensitivitäts- und Szenarioanalysen als irrelevant anzusehen.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass Zuzahlungen und Beiträge zur Rentenversicherung nicht berücksichtigt worden seien.

Zuzahlungen wurden sowohl aus Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft als auch aus der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinne für GKV-Leistungen und die Rehabilitation (Rentenversicherung) berücksichtigt (vgl. Abschnitt 6.4.4.5). Beiträge (als Transferzahlungen) sind generell nicht Bestandteil der gesellschaftlichen Perspektive ([78], S. 2).

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf dieses Berichts.

#### **9.4.13 Routinedaten als Quelle für die Kostenbestimmung**

In 3 Stellungnahmen wird infrage gestellt, ob die Stichprobe der BARMER GEK für die Kostenbestimmung der Kosten-Nutzen-Bewertung repräsentativ für die GKV-Versichertengemeinschaft ist. Ein Stellungnehmender merkt zudem an, dass durch kassenspezifische Vereinbarungen, Verträge, Programme etc. potenziell Verzerrungen entstünden. Weiterhin könnten Verzerrungen entstehen aufgrund fehlender verbindlicher Codierrichtlinien bei der Berechnung der ambulanten Daten. Dies drücke sich auch in der Vielzahl der Diagnosen F32.9 und F33.9 („nicht näher bezeichnet“) aus, die nur in Anhang G erwähnt würden.

Bei der Auswertung von Sekundärdaten auf Grundlage von ausgewählten Krankenkassen ergibt sich immer das Problem der Repräsentativität. Da eine Vollerhebung bzw. eine Erhebung von Stichproben über viele Krankenkassen oder Kassenärztliche Vereinigungen für die Kosten-Nutzen-Bewertung nicht möglich war, wurde zur Sicherstellung der bestmöglichen Repräsentativität die große Stichprobe einer überregionalen großen Krankenkasse gewählt. Bei der Auswertung von Routinedaten ist es ebenso wie bei anderen Quellen der Datenerhebung nicht möglich, alle potenziellen Verzerrungen auszuschließen. Dazu gehören auch potenzielle Verzerrungen durch fehlerhaftes Codieren von Vertragsärzten.

Daher wurden bei der Kostenbestimmung zusätzlich weitere Quellen (siehe Abschnitt 6.4.3.5) verwendet. So wurden bei der Bestimmung der Art und Anzahl der ambulanten Leistungen und der Psychotherapien zusätzlich Ergebnisse aus der Expertenbefragung und Informationen aus der NVL zugrunde gelegt. Zudem wurden die Arzneimittelkosten auf Grundlage der

Lauer-Taxe [145] und des Arzneiverordnungs-Reports [146] berechnet, um eine Verzerrung durch BARMER-GEK-spezifische Rabattverträge zu vermeiden.

In 2 Stellungnahmen wird kritisiert, dass die Basis und Verwendung von nicht öffentlich zugänglichen Routinedaten nicht transparent nachvollziehbar seien.

Die Veröffentlichung der Sekundärdaten ist nicht möglich. Die Methoden, Berechnungen und Ergebnisse wurden jedoch in den Abschnitten 6.1.4 und 6.4 sowie in Anhang G und in Kapitel 7 für die Ausgaben-Einfluss-Analyse ausführlich und transparent beschrieben.

In 2 Stellungnahmen wird zudem darauf hingewiesen, dass unerwünschte Ereignisse auch auf der Kostenseite berücksichtigt werden müssten, um eine Unterschätzung der Kosten zu verhindern (oder zumindest Informationen über potenzielle Auswirkungen auf Modellergebnisse gegeben werden müssten).

Es wäre angemessen, unerwünschte Ereignisse auch auf der Kostenseite abzubilden. Eine vollständige Abbildung der häufigsten, schwerwiegenden, kostenwirksamen unerwünschten Ereignisse ist jedoch – wie in Abschnitt 8.2 beschrieben – aufgrund fehlender Quellen nicht möglich gewesen, vor allem weil ein exakter Strategiebezug hergestellt werden müsste. Anhand der Routinedaten wären unerwünschte Ereignisse kostenseitig nicht eindeutig einem Wirkstoff zuzuordnen. Eine Ressourcenidentifikation und Einschätzung des Mengengerüsts durch Experten wäre wiederum mit Annahmen verbunden.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf dieses Berichts.

#### **9.4.14 Ergebnisse der Kostenbestimmung**

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass kein Einsparpotenzial der medikamentösen Therapien bei den versorgungsrelevanten Kosten (insbesondere Krankenhauskosten, AU-Kosten, Krankentagegeld) berücksichtigt werde, weil keine Zusammenhänge zwischen Kosten und Remissionsraten hergestellt würden. Der Stellungnehmende kritisiert, dass gerade stationäre Kosten durch effektive Arzneimittelstrategien drastisch gesenkt werden könnten (Sobocki et al. 2006), da diese (gemäß Zerth et al. 2011) ca. 50 % der Behandlungskosten für GKV-Patienten ausmachten.

In Anhang F und den Abschnitten 6.4.4 und 6.4.5 werden ausgiebig die Kostenunterschiede für jeden Leistungsbereich und die Arbeitsunfähigkeit nach Gesundheitszuständen dargestellt, die dann als Input in das Modell eingehen. Die Kosten für Patienten ohne Remission sind je nach den Kosten des Wirkstoffs und dem Gesundheitszustand um ein Vielfaches höher als die Kosten für Patienten mit Remission (siehe Tabelle 60 ff.). So machen auch in diesem Bericht die Krankenhauskosten – je nach Gesundheitszustand und Arzneimittelstrategie – bis zu 50 % der Kosten der GKV für die Behandlung der Patienten aus. Die Ergebnisse der in Zerth et al. 2011 [49] eingegangenen Studien wurden auch in Abschnitt 9.2.2 in der Diskussion der stationären Kosten abgehandelt. Die vom Stellungnehmenden benannte schwedische

Versorgungsstudie von Sobocki et al. (2006) [210] verletzt das Einschlusskriterium EK3 (deutscher Versorgungskontext) bei der Recherche zur Bestimmung der Kosten und blieb dementsprechend unberücksichtigt.

Die Zahlung von Krankentagegeld wirkt sich nicht auf den Erstattungspreis aus, da Transferzahlungen weder in der gesellschaftlichen Perspektive noch in der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft abgebildet werden (siehe Arbeitspapier Kostenbestimmung).

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass das Ziel, substanzspezifische Kostendaten zu erheben (mit Ausnahme der Arzneimittelkosten), nicht erreicht worden sei.

Wie in Abschnitt 6.1.3 beschrieben, ist eine reine Kostenbestimmung anhand der Routinedaten für die verschiedenen Markov-Zustände nicht möglich, da keine direkte Information zu den Gesundheitszuständen vorliegt. Zudem wird in Abschnitt 6.4.3.5 ausgeführt, dass auch die Ergebnisse aus der Literaturrecherche keine zustandsbezogene Erhebung bzw. Zuordnung von Kostendaten ermöglichen. Somit gibt es keine Quelle, die weitere substanzspezifische Kostenunterschiede für verschiedene Markov-Zustände gesichert darstellt. Ein Strategiebezug wird jedoch maßgeblich hergestellt durch die im Modell verwendeten ereignisbezogenen Übergangswahrscheinlichkeiten und die unterschiedlichen Kosten in den jeweiligen Gesundheitszuständen.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.15 Entwicklungskosten der untersuchten Antidepressiva**

Ein Stellungnehmender schreibt, das Institut habe es versäumt, die Entwicklungskosten der untersuchten Antidepressiva zu bestimmen oder angemessen zu berücksichtigen.

Bis zum 31.12.2010 wurde in § 31 Abs. 2a SGB V festgehalten, dass die Spitzenverbände der Krankenkassen – nach Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer – auf Basis der Kosten-Nutzen-Bewertung unter angemessener Berücksichtigung der Entwicklungskosten einen Höchstbetrag festsetzen (abweichend von der Regelung, einen Höchstbetrag auf Basis einer Kosten-Nutzen-Bewertung festzulegen, konnte dies auch im Einvernehmen mit dem pharmazeutischen Unternehmer geschehen). Dem Institut war damit zu keinem Zeitpunkt das Mandat auferlegt worden, die Entwicklungskosten der Antidepressiva zu bestimmen oder in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigen.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.16 Negative Herstellerabgabepreise**

Ein Stellungnehmender kritisiert, dass negative Herstellerabgabepreise herauskämen, wenn von den vorliegenden Ergebnissen die entsprechenden Handelsspannen abgezogen würden.

Die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung sind lediglich die Grundlage einer Entscheidung zu einer evidenzbasierten Preisfestsetzung. Sowohl nach alter Gesetzgebung als auch nach neuer wären die Erstattungsbeiträge (auf Basis der vom IQWiG ausgewiesenen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise) unter Berücksichtigung weiterer Faktoren festgelegt worden bzw. werden in Verhandlungen bestimmt. Angemessene Handelsspannen wären hierbei ein Faktor, den die an der Verhandlung teilnehmenden Parteien berücksichtigen können.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.17 Gesundheitsökonomische Modellierung**

Ein Stellungnehmender behauptet, dass durch die derzeit gewählte Modellierung des Versorgungsalltags und seiner Kosten kein Arzneimittel (auch nicht mit der höchsten Remissionsrate aus Akutstudien) Kosteneinsparungen in der Versorgung zeigen könne, auch in einem 12-Monats-Zeitraum nicht; die schwedische HTA-Agentur TLV hingegen habe solche Kosteneinsparungen für einen 12-Monats-Zeitraum aufgezeigt.

Kostenunterschiede ergeben sich einerseits durch unterschiedliche Kosten in den Gesundheitszuständen sowie andererseits durch strategiebezogene Übergangswahrscheinlichkeiten. Daher trifft es zu, dass für den studienbelegten 2-Monats-Zeitraum keine Kosteneinsparungen gezeigt werden können, da im Modell alle Personen über den 2-Monats-Zeitraum ein Arzneimittel einnehmen und auch die stationären, psychotherapeutischen und ambulanten Kosten über den 2-Monats-Zeitraum gleich bleiben. Erst nach Erreichen einer Remission zum Beispiel werden diese Kosten reduziert. Unter Berücksichtigung der Dauer der Studien in der Nutzenbewertung wurde ein Therapieeffekt jedoch erst nach 2 Monaten Therapie angenommen. Erst nach diesen 2 Monaten könnten im weiteren Verlauf durch einen Therapieeffekt und eine damit verbundene Reduktion des Ressourcenverbrauchs in der ambulanten, psychotherapeutischen und stationären Versorgung Kosten eingespart werden.

Es trifft jedoch nicht zu, dass für den 12-Monats-Zeitraum keine Kosteneinsparungen gezeigt werden könnten. Das Modell lässt dies ausdrücklich zu auf Basis der ambulanten, stationären und psychotherapeutischen Kosten (sowie zusätzlich indirekter Kosten in der gesellschaftlichen Perspektive) und berücksichtigt damit die durch einen klinischen Zusatznutzen bedingten Kosteneinsparungen (vgl. Tabelle 92 und Tabelle 96). Dies ist in Abschnitt 6.7.3 für die GKV-Versichertengemeinschaft und in Abschnitt 6.7.4 für die gesellschaftliche Perspektive deutlich sichtbar: Für den Endpunkt Remission zeigt Abbildung 20, dass die Gesamtkosten im 12-Monats-Zeitraum für Mirtazapin und Venlafaxin in etwa den Gesamtkosten von Placebo entsprechen (die Punkte liegen in der Grafik fast genau senkrecht über Placebo); in Abbildung 23 sind die Gesamtkosten für Mirtazapin und Venlafaxin sogar geringer als die für Placebo (die Punkte liegen links von Placebo). Die genauen Werte sind Tabelle 93 und Tabelle 97 zu entnehmen. Darüber hinaus wurde ein Abgleich mit der Versorgungsrealität einerseits durch die Auswertung von GKV-Routinedaten, aber

andererseits auch durch den klinischen Sachverständigen und vorhandene Studien (siehe Abschnitt 9.2.2) hergestellt.

Ein Stellungnehmer kann nicht nachvollziehen, dass ein Übergang aus dem Zustand „Depression Akutbehandlung Erstlinientherapie“ ohne vorheriges Ansprechen direkt in den Zustand „Remission Weiterbehandlung Erstlinientherapie“ möglich ist. Ein anderer Stellungnehmer vermisst den Zustand „Tod“ im Modell als absorbierenden Zustand.

Die Annahme, dass Patienten, die eine Remission erreichen, in der Regel zuvor auch ein Ansprechen erzielen, ist in den Abschnitten 6.3.2.2.1 und 6.3.2.2.2 erläutert. Diejenigen Patienten, die ein Ansprechen, aber keine Remission innerhalb von 2 Monaten erzielten, gingen im Modell in den Zustand „Ansprechen [ohne Remission], Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über. Diejenigen Patienten mit einem Ansprechen und einer Remission gingen im weiteren Verlauf im Modell in den Zustand „Remission, Weiterbehandlung, Erstlinientherapie“ über.

Darüber hinaus spielt in dieser Indikation der Depression aufgrund der gewählten Zeithorizonte von 2 und 12 Monaten „Tod“ nur eine untergeordnete Rolle im Modell und ist daher in der Darstellung verzichtbar. Weitere Gründe dafür, dass das Modell Mortalität nicht abbildet, finden sich in den Abschnitten 6.3.2.2.1 und 9.2.3.

In einer Stellungnahme wird die fehlende Begründung für die Annahme bemängelt, dass die Modellierung einen „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ oder Rückfall im Zeitraum von Monat 3 bis Monat 12 gleich wertet.

Für die Zeit bis zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde die Annahme getroffen, dass die Therapieabbrüche gleich verteilt über die Zeit in der Erhaltungstherapie auftreten. Diese Annahme wurde – wie in Abschnitt 6.3.2.2.4 erläutert – auf Basis der Daten der Rückfallpräventionsstudien (Erhaltungstherapie) getroffen. Für die Zeit bis zum Rückfall wurde hingegen, wie in Abschnitt 6.3.2.2.5 dargestellt, basierend auf den Daten der Rückfallpräventionsstudien für den Rückfall keine Gleichverteilung angenommen.

In einer Stellungnahme wird eine transparentere Darstellung der Anpassung von Studiendaten an die Zykluslänge gewünscht, insbesondere für welche Werte eine solche Anpassung erforderlich war und wie die Effekte auf die Zykluslänge adjustiert wurden.

Eine Anpassung der Übergangswahrscheinlichkeiten auf die Zykluslänge von 2 Monaten war für den 12-Monats-Zeitraum notwendig bei den Daten, die aus Studien mit einer längeren Dauer als 2 Monate stammten. Dies waren die Daten für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und Rückfall aus den Rückfallpräventionsstudien. Eine Umrechnung der Studiendaten auf die Zykluslänge wurde mithilfe der folgenden Formel vorgenommen:



$$r = -[\ln(1 - p)]/t$$

wobei r: Inzidenzdichte (rate), p: Wahrscheinlichkeit (probability), t: Zeit (time)

Hierbei wird zunächst unter Annahme einer konstanten Inzidenzdichte r innerhalb des Zeitintervalls t1 aus der Wahrscheinlichkeit im Zeithorizont 1 (p1) die Inzidenzdichte berechnet. Anschließend wird die Formel nach p aufgelöst und damit aus der Inzidenzdichte r für den Zeithorizont 2 (t2) die entsprechende Wahrscheinlichkeit p2 berechnet.

Ein Stellungnehmender hält die Modellvalidierung für unzureichend, da die folgenden 3 Validierungsschritte fehlen würden: „Kreuzvalidierung“; externe Validierung durch Personen (zum Beispiel anerkannte Experten, Kliniker, Patienten, Angehörige), die sich mit der entsprechenden Erkrankung auskennen; prädiktive Validierung.

Dem Arbeitspapier Modellierung [209] zufolge sind die folgenden Validierungsschritte als Schlüsselemente ausschlaggebend: Augenscheinvalidierung, technische Validierung und externe Validierung. Vom Arbeitspapier Modellierung ist eine *cross study validation* (vom Stellungnehmenden „Kreuzvalidierung“ genannt) im Sinne eines Vergleichs der hier vorliegenden Modellergebnisse mit anderen Modellergebnissen mit ähnlicher Fragestellung nicht vorgesehen. Dennoch wurde im Rahmen der Modellkonzepterstellung nach anderen geeigneten Modellen gesucht und wurden deren (Teil-)Strukturen berücksichtigt (vgl. Abschnitt 6.3.1). Aufgrund der Anforderungen des Instituts konnten jedoch nur wenige Modelle herangezogen werden. Ein Vergleich mit den Ergebnissen von anderen publizierten Modellen zur Behandlung von Depression ist erschwert, da die Modelle und berichteten Analysen in vielen relevanten Variablen sehr unterschiedlich zu dem hier verwendeten sind:

- anderer Zeithorizont,
- andere Endpunkte (oft QALYs, auch symptomfreie Wochen, aber auch gesamte Remissionen, die auch nach einer Kombination der Erstlinientherapie mit anderen Medikamenten oder einem Wechsel des zuerst gegebenen Antidepressivums berechnet wurden),
- ins Modell eingeflossene Effektwahrscheinlichkeiten (zum Beispiel aus einzelnen Studien im direkten Vergleich),
- unklare Definition der Endpunkte und unvollständiges Berichten der Ergebnisse.

Es wurde geprüft, ob ein Ergebnisabgleich mit der Studie von Völkl et al. durchgeführt werden kann. Das Resultat dieser Prüfung findet sich in Abschnitt 9.2.4.

Die vom Stellungnehmenden angesprochene externe Validierung durch Personen, die sich mit der entsprechenden Erkrankung auskennen, ist in Abschnitt 6.1.8 dargelegt. Das Arbeitspapier Modellierung versteht unter externer Validierung jedoch etwas anderes als den Abgleich durch Experten für eine Erkrankung (entspräche der Augenscheinvalidität [209]). Die externe Validierung geht der Frage nach, ob das Modell in der Lage ist, die „Wirklichkeit“ (das

System und sein Verhalten) korrekt wiederzugeben. In diesem besonderen Fall der Modellierung sind die Effektdaten gleichzeitig die Übergangswahrscheinlichkeiten im Markov-Modell. Die quasiexterne Validierung, die in diesem Bericht daher angewendet wurde, war folgende: Die modellierten Ergebnisse für ein Ansprechen in %, eine Remission in % und einen „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in % wurden mit den Ergebnissen der Raten in % aus den Meta-Analysen (direkter Vergleich) in den Nutzenbewertungen verglichen. Zuletzt bleibt zu erwähnen, dass das Arbeitspapier Modellierung die prädiktive Validierung zwar als Schritt der externen Validierung zulässt, sie aber nicht zwingend vorschreibt.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf dieses Berichts.

#### **9.4.18 Expertenbefragung für das Markov-Modell**

In 3 Stellungnahmen wird die Expertenbefragung für das Markov-Modell in den Aspekten Planung, Durchführung und (transparente) Auswertung hinterfragt. Insbesondere werden Befürchtungen geäußert, dass die Experten gar nicht geeignet seien, die vorgelegten Fragen zu beantworten, und dass die vorgegebenen Fragen und Antworten einen Framingeffekt haben könnten. Weiterhin konstatiert ein Stellungnehmender, dass Expertenbefragungen in der evidenzbasierten Medizin üblicherweise dem niedrigsten Evidenzlevel zugeordnet würden; 2 Stellungnehmende vermissen daher Sensitivitätsanalysen zum Ausmaß der Unsicherheit.

Es ist internationaler Standard, dass Expertenbefragungen nicht als Daten auf der Nutzenseite eines gesundheitsökonomischen Modells herhalten können. Auch als Daten auf der Kostenseite oder als epidemiologische Daten wie Daten zur Versorgung gehören sie nicht zu den bevorzugt einzusetzenden Ansätzen in der Gesundheitsökonomie oder evidenzbasierten Medizin [53,58]. Sollte sich jedoch für ein gesundheitsökonomisches Modell die Notwendigkeit ergeben, dass Inputparameter aufgrund fehlender adäquater anderer Daten nur über Annahmen erhoben werden können, können durch eine Expertenbefragung fehlende nationale Daten generiert werden. In diesem Bericht wurde die Expertenbefragung transparent in puncto Fragestellung, Rekrutierung und Charakterisierung der Experten, Darstellung und Umgang mit allen individuellen Antworten (nicht nur Mittelwerte) und so weiter dargestellt. Vergleichbare Publikationen stellen die Ergebnisse einer Expertenbefragung selten mit diesem hohen Grad der Transparenz dar. Entgegen der Behauptung zweier Stellungnehmenden sind zudem die individuellen Meinungen jedes einzelnen Experten in Anhang F öffentlich einsehbar.

Es wurden bewusst Experten angeschrieben, die täglich in der Praxis mit der Indikation Depression befasst sind, um die Informationen aus der Literaturrecherche zu ergänzen. Daher wurden auch Experten / Expertinnen aus dem ambulanten und dem stationären sowie dem haus- und dem fachärztlichen Bereich angeschrieben.

Ein Framingeffekt ist nicht auszuschließen. Abweichende Antworten wurden gleichwertig zugelassen für die Fragen mit der direkten Aufforderung, andere Angaben zu den

Verteilungen und Anteilen zu machen. Wie der Darstellung in Tabelle 195 und Tabelle 196 des Berichts zu entnehmen ist, haben demnach bis zu 63,6 % der Befragten (Frage zur Hospitalisierung in der Akutbehandlungsphase) die vorgegebene Antwort abgelehnt und andere Angaben gemacht.

Im vorliegenden Bericht hätten entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden können, die das ganze Spektrum der Antworten aus der Befragung abdecken. Insgesamt waren die Kosten jedoch kein sensitiver Parameter in den deterministischen Sensitivitätsanalysen. Daher wurde darauf verzichtet, die Daten aus der Expertenbefragung in einer getrennten Sensitivitätsanalyse zu den Kosten zu untersuchen. Allenfalls im Zeithorizont über 12 Monate hätte sich etwas an den Ergebnissen ändern können. Dann hätte eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden können.

Weiterhin bemängelt ein Stellungnehmender die fehlende Möglichkeit der Stellungnahme, da die Planung einer Expertenbefragung nicht bereits im Berichtsplan kommuniziert worden sei.

Die Notwendigkeit einer Expertenbefragung für Annahmen, die für das Markov-Modell benötigt wurden, stellte sich erst nach Veröffentlichung des Berichtsplans während der Bearbeitung des Vorberichts heraus. Darüber hinaus sehen die Allgemeinen Methoden des Instituts vor, dass sowohl der Berichtsplan als auch der Vorbericht zur Anhörung gestellt wird. Zu beiden Berichtsformen konnten von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden.

Des Weiteren wird in 2 Stellungnahmen die Nennung der Qualifikation der konsultierten klinischen Experten gefordert. Beide arbeiten in leitender Funktion in Abteilungen der Psychiatrie und Psychotherapie und werden im Abschlussbericht namentlich genannt.

Für diese Kosten-Nutzen-Bewertung ergibt sich insgesamt keine Änderung mehr.

#### **9.4.19 Ermittlung von Erstattungspreisen**

Ein Stellungnehmender kritisiert, dass der Net Health Benefit (NHB) im Vorbericht erstmalig erläutert und eine konkrete Auseinandersetzung mit den Vor- und Nachteilen dieser Methode nicht geführt werde. In 4 Stellungnahmen wird die Herleitung des NHB für methodisch grundsätzlich plausibel gehalten. Allerdings halten einige Stellungnehmende das Vorgehen aufgrund der zur Verfügung stehenden Informationen für nicht nachvollziehbar und die Kalkulation für nicht transparent. Ein Stellungnehmender übermittelte dem Institut eine eigene Berechnung der Erstattungspreise für den Endpunkt Remission auf Basis der Daten des Vorberichts.

Der Net Health Benefit ist kein neues Konzept, sondern lediglich die Bezeichnung für die mathematischen Distanzen eines Arzneimittels zu den Abschnitten der Effizienzgrenze (horizontal: Net Monetary Benefit; vertikal: Net Health Benefit). Um diese Differenz zu quantifizieren, wurde der NHB eingesetzt, da es als einziges Konzept in der Lage ist, das

Ergebnis in einer Zahl auszudrücken. Dies geschieht im Einklang mit dem Ziel, basierend auf dem Zusatznutzen eines Arzneimittels einen Preis festzusetzen, und ändert nichts am Vorgehen aus den KNB-Methoden des IQWiG.

Das Institut möchte ausdrücklich dem Stellungnehmenden seinen Dank ausdrücken, der eine eigene Berechnung der Erstattungspreise für den Endpunkt Remission in einer Excel-Datei vorlegte. Der Stellungnehmende hat bei seinen eigenen Berechnungen jedoch nicht die in diesem Bericht verwendete Modellierung zur Grundlage genommen, sondern er berechnet lediglich, um wie viel Euro sich die Gesamtkosten im Analysezeithorizont reduzieren müssten, damit der jeweilige Punkt auf der Effizienzgrenze zum Liegen käme. Diese Kostenreduktion wurde dann absolut auf den Basispreis des Arzneimittels übertragen. Der Basispreis des Arzneimittels ist aber nicht gleichzusetzen mit den gesamten Arzneimittelkosten im Analysezeithorizont für die Therapie. Vielmehr wird der Erstattungspreis unter Berücksichtigung der restlichen Kostenkategorien in der Modellierung reduziert. Eben auch aus diesem Grund wurde vom IQWiG sowohl das gesundheitsökonomische Modell als auch das Kostentool gleichzeitig mit dem Vorbericht publiziert.

Zusammenfassend ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.20 Darstellung der Effizienzgrenze**

Ein Stellungnehmender schreibt, dass eine Darstellung der absoluten Effizienzgrenze entsprechend den KNB-Methoden des IQWiG wünschenswert sei, da Behandlungsalternativen, die sich über der absoluten Effizienzgrenze befänden, nicht per se als ineffizient betrachtet werden könnten (bzw. dass sich deren theoretische Kombination in der Praxis als klinisch unerwünscht herausstellen könne).

Die KNB-Methoden beschreiben eine stufenförmige, absolute Effizienzgrenze als optionale Darstellung für den Fall, dass das Prinzip der erweiterten Dominanz nicht realisierbar ist bzw. nicht in Betracht gezogen wird. Gründe hierfür könnten sein, dass der Wechsel von der erweitert dominierten Substanz zur weniger kosteneffektiven Substanz, die im entsprechenden Segment der Effizienzgrenze den unteren Punkt bildet, klinisch unerwünscht bzw. schwierig zu rechtfertigen ist oder dass ein Wechsel der Patienten zwischen beiden Therapien über die Zeit hinweg nicht möglich ist [53]. Die genannten Gründe liegen in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nicht vor. Darüber hinaus birgt die absolute Effizienzgrenze jedoch auch das generelle Problem, dass sich mit ihr keine Steigung mehr im Sinne eines Kehrwerts der Zahlungsbereitschaft abbilden ließe. Die Erhebung einer Zahlungsbereitschaft wäre damit nicht mehr möglich, da die Annahme der perfekten Teilbarkeit von Interventionen verletzt würde. Es ergibt sich somit keine Notwendigkeit der Darstellung einer stufenförmigen Effizienzgrenze.

Ein anderer Stellungnehmender schreibt, dass eine Aussage zur Unsicherheit dritter Ordnung fehle, worunter er den Verlauf unterschiedlich simulierter Effizienzgrenzen anhand der Inputvariablen versteht, der unter anderem mit einem Konturdiagramm zumindest optisch

dargelegt werden könne. Dass ein solches Konturdiagramm nicht geliefert worden sei, stellt seiner Ansicht nach ein reduktionistisches Vorgehen dar, auch wenn die Interpretation des geforderten Konturdiagramms nicht immer einfach oder intuitiv sei.

Der NHB erfasst die Variation im Verlauf der Effizienzgrenze quantitativ und visuell, d. h. die Veränderung des NHB, die sich aus jedem Durchlauf der probabilistischen Sensitivitätsanalyse ergibt. Der NHB bildet somit ab, dass sich sowohl die Lage der Prüfsubstanz als auch der Verlauf der Effizienzgrenze mit jedem Durchlauf ändern. Andere grafische Darstellungen der aus der Effizienzgrenze resultierenden Unsicherheit sind durchaus möglich, in diesem Zusammenhang aber nicht zielführend. Die Variation der Effizienzgrenze, die hier fälschlicherweise als „Unsicherheit der dritten Ordnung“ bezeichnet wird, ergibt sich aus den Inputvariablen, das heißt einer Unsicherheit der zweiten Ordnung (welche in Abschnitt 6.8 untersucht wurde). Zudem wird eine Darstellung der Unsicherheit mittels Konturdiagramm von den KNB-Methoden des IQWiG nicht gefordert [53].

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ die Ergebnisse interpretiert würden, obwohl keine Effizienzgrenze habe gezeichnet werden können; dies sei nicht zulässig, da kein Ergebnis darstellbar und somit auch nicht ableitbar sei.

Wenngleich keine Effizienzgrenze gezeichnet werden konnte und dementsprechend keine zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ausgewiesen wurden, sind dennoch Ergebnisse der Modellierung darstellbar und können – mit Vorbehalt – qualitativ betrachtet werden.

Weiterhin ist die Diskussion zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ als Teil der Methodendiskussion und -entwicklung zu verstehen. Nicht zulässig wäre hingegen eine Ableitung von Erstattungspreisen auf Basis dieses Endpunkts (was in diesem Bericht daher auch unterlassen wurde).

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.21 Darstellung der Unsicherheit für den Entscheidungsträger**

In 2 Stellungnahmen wird die Darstellung der Unsicherheit für den Entscheidungsträger mittels der Interquartilsregion hinterfragt; es liege hierzu noch keine fundierte Diskussion in der wissenschaftlichen Literatur vor und eine Begründung für die Verwendung von 50 %-Interquartilsregionen statt eines 95 %-Konfidenzintervalls tauche im Bericht nicht auf.

Wie in Abschnitt 6.1.7.3.1 erwähnt, ist in der internationalen gesundheitsökonomischen Literatur derzeit nicht geklärt, wie die gesamte Unsicherheit um einen Erwartungswert für einen Erstattungspreis dem Entscheidungsträger darzustellen ist. Dies mag unter anderem auch an der mangelnden Notwendigkeit einer solchen Diskussion im internationalen Kontext

liegen. International muss keine HTA-Agentur einen Preis für eine Intervention angeben, die in einer Kosten-Nutzen-Bewertung untersucht wird, sondern nur die Unsicherheit um das Ergebnis einer inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation (ICER) darstellen, insbesondere wenn es mit einem Schwellenwert verglichen wird. Da in Deutschland ein Erstattungsbetrag auf Basis des Erwartungswerts und eines darum liegenden Korridors verhandelt werden soll, zeigt die Interquartilsregion (IQR) damit eine sinnvolle Preisspanne auf, wie auch bereits in den Abschnitten 9.2.4 und 9.2.5 diskutiert wurde. Die „Ergebnisunsicherheit“ der 50 %-IQR gibt somit als Verhandlungsraum für Entscheidungsträger und pharmazeutische Unternehmer an, wie viel mehr oder wie viel weniger als der Erwartungswert ein Arzneimittel kosten dürfte. Ein 95 %-Konfidenzintervall als Verhandlungsspielraum wäre nicht zielführend; es deckt zwar die übliche Unsicherheit ab, ist aber nicht entscheidungs-, sondern wahrheitsorientiert.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.22 Parameterauswahl für die probabilistische Sensitivitätsanalyse**

2 Stellungnehmende können nicht nachvollziehen, weswegen allein solche Parameter in die probabilistische Sensitivitätsanalyse einfließen, die in deterministischen Sensitivitätsanalysen eine Veränderung des NHB-Erwartungswerts einer Prüfsubstanz um 10 % verursachen.

Durch die deterministischen Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss einzelner Modellvariablen auf den NHB-Erwartungswert geprüft. Ein Parameter, der in diesen Analysen nicht als sensitiv anzusehen ist, da er lediglich einen unerheblichen Einfluss auf den NHB-Erwartungswert ausübt, ist daher auch in probabilistischen Sensitivitätsanalysen nicht als sensitiv anzusehen. Der Einschluss eines solchen Parameters in die probabilistische Analyse führt daher zu keinem weiteren Erkenntnisgewinn. Aus diesem Grund wurde auf den Einschluss dieser Parameter verzichtet und eine gängige Schwelle von 10 % angesetzt. Dies hatte im vorliegenden Bericht keine Folgen, da alle Parameter, die auch in den deterministischen Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Ansprechen und Remission untersucht worden waren, in die probabilistischen Sensitivitätsanalysen eingeschlossen wurden.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.23 Zahlungsbereitschaft für Antidepressiva**

In 2 Stellungnahmen steht, dass die mittels der Effizienzgrenze abgeleitete Zahlungsbereitschaft für Antidepressiva zwar eine Erstattungsbereitschaft der Vertreter der GKV wiedergebe, es aber unklar sei, ob dies die maximale Zahlungsbereitschaft für Antidepressiva sei. Ein Stellungnehmender vermisst die Nennung der abgeleiteten Schwellenwerte.

Im Bericht wird keine Aussage getroffen, dass die abgeleiteten Effizienzgrenzen die maximale Zahlungsbereitschaft darstellen. Es ist die derzeitige Zahlungsbereitschaft der GKV abgeleitet worden auf Basis der bereits in der Indikation Depression vorhandenen therapeutischen Alternativen. Vor dem Hintergrund der gesetzlich vorgesehenen Verhand-

lungen zwischen dem Entscheidungsträger und den pharmazeutischen Unternehmern wäre es daher denkbar, dass die maximale Zahlungsbereitschaft der GKV höher liegt (zum Beispiel am oberen Ende der Interquartilsregion), als der Erwartungswert vermuten lässt. Darüber hinaus sind die Ableitung von Schwellenwerten sowie deren Quantifizierung ohne ersichtliche Bedeutung für die Bestimmung von zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen im Rahmen der Fragestellung dieser Kosten-Nutzen-Bewertung.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.24 Transparente Ein- und Ausschlusskriterien der Ausgaben-Einfluss-Analyse**

In einer Stellungnahme wird die fehlende Transparenz in Bezug auf den Ein- und Ausschluss von Substanzen in die Ausgaben-Einfluss-Analyse kritisiert bzw. der Stellungnehmende schlägt vor, dass die Ausgaben-Einfluss-Analyse für alle in der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachteten Substanzen durchgeführt wird.

Grundsätzlich untersucht eine Ausgaben-Einfluss-Analyse eine Zusammenstellung von Interventionen statt spezifischer, einzelner Technologien [53,211]. Sie ist zudem als komplementär zu vergleichenden gesundheitsökonomischen Analysen anzusehen (IQWiG 2009 [53], S. 44). Daher sollten grundsätzlich alle in einer Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogene Substanzen auch in einer Ausgaben-Einfluss-Analyse betrachtet werden. Jedoch untersuchte dieser Bericht die Ausgabenwirkung einzelner Prüfsubstanzen nicht in der Ausgaben-Einfluss-Analyse, wenn die aktuellen Basispreise in der Zusammenschau der Ergebnisse für die Endpunkte, für die ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis bestimmt werden konnte, auf unter 10 % des aktuellen Niveaus gesenkt werden müssten; dies ist in den Abschnitten 3.2 und 7.1 transparent beschrieben (der Preis von Duloxetin hätte im Endpunkt Remission bzw. Ansprechen auf 12,7 % bzw. 3,9 % und von Bupropion auf 2,8 % bzw. 1,4 % angepasst werden müssen). Eine solche Preisanpassung wurde als unrealistisch und in Prognoseszenarien nicht abbildbar angesehen, die keine aussagekräftigen Schlüsse zuließe.

Darüber hinaus wurde eine Untersuchung der Ausgabenwirkung als verzichtbar eingestuft, wenn die Verordnungszahl einer Substanz sehr gering war. In einem solchen Fall ist es zudem nicht unbedingt gegeben, dass für alle Kostenbereiche statistisch belastbare Kostendaten vorhanden sind. Vor diesem Hintergrund konnte – wie in Abschnitt 7.1 beschrieben – Trazodon in den Substitutionsszenarien nicht berücksichtigt werden.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.25 Population der Ausgaben-Einfluss-Analyse**

##### **Berücksichtigung aller Indikationen und therapieresistenter Patienten**

Ein Stellungnehmender fordert, dass die Ausgaben-Einfluss-Analyse alle Indikationen der bewerteten Substanzen einbeziehe. Gleichzeitig seien therapieresistente depressiv erkrankte Personen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse durchaus relevant und hätten berücksichtigt werden sollen.

Neben der Einhaltung der in den KNB-Methoden des IQWiG [53] und international formulierten Anforderung [211], die Ausgabenveränderung für ein (zugelassenes) Indikationsgebiet zu betrachten (die KNB-Methoden des IQWiG schreiben hierzu: „Eine Ausgaben-Einfluss-Analyse prognostiziert insbesondere, wie eine Veränderung im Mix der Medikamente und anderer Therapien für eine bestimmte Krankheit die Ausgaben für ein Indikationsgebiet zukünftig beeinflusst [Hervorhebung hinzugefügt]“), gilt für die Ausgaben-Einfluss-Analyse ähnlich wie in der Kosten-Nutzen-Bewertung die Prämisse, dass sich die Analyse grundsätzlich auf das vom G-BA beauftragte Behandlungsgebiet bezieht.

Die KNB-Methoden ([53], S. 46) schreiben weiterhin vor, dass als Population einer Ausgaben-Einfluss-Analyse die GKV-Versicherten in der Zielpopulation herangezogen werden sollen (um die Inanspruchnahme der Gesundheitstechnologie zu prognostizieren). Aus Gründen der Konsistenz sollte daher die in der Ausgaben-Einfluss-Analyse herangezogene Zielpopulation derjenigen in der Kosten-Nutzen-Bewertung entsprechen.

Um jedoch den Auswirkungen der geänderten Erstattungsbeträge auf andere Versorgungsbereiche nachzugehen, wurde in einer separaten Analyse die Veränderung der Arzneimittelausgaben für sämtliche Verordnungen der in der Ausgaben-Einfluss-Analyse betrachteten Wirkstoffe untersucht – ohne jegliche Einschränkung (d. h. auch für andere Indikationen als die mittlere und schwere Depression und einschließlich indikationsfremder Verordnungen; siehe Abschnitte 7.1 und 7.3.5). In dieser Analyse zeigte sich eine potenziell deutlich höhere Reduktion der Gesamtausgaben von bis zu knapp 10 %, allerdings ohne Berücksichtigung von Ausgabenveränderungen in den Kostenbereichen außerhalb der Arzneimittel.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

### **Über- bzw. Unterschätzung der Zielpopulation**

In einer Stellungnahme steht, dass die Operationalisierung der Erstlinientherapie als Therapie, die Patienten mit einer Depression verordnet wird, die bis zu einem Zeitpunkt von einem halben Jahr vor der Verordnung keine medikamentöse antidepressive Therapie erhalten haben, ignoriere, dass die Patienten durchaus vor dem halben Jahr mit Antidepressiva hätten behandelt worden sein können. Der Stellungnehmende meint, dass die Zielgruppe der GKV-Patienten in der Ausgaben-Einfluss-Analyse somit überschätzt werde und sich keine validen Aussagen zur Prävalenz der mittleren und schweren Depression ermitteln ließen. Gleichzeitig erwähnt derselbe Stellungnehmende, dass der Ausschluss von Komorbidität nicht die Versorgungsrealität widerspiegele und die relevante Zielpopulation verringere, es also zu einer Unterschätzung komme.

Auf die Definition der Erstlinientherapie geht bereits Abschnitt 9.2.1 bzw. Abschnitt 9.4.12 ein. Aus Gründen der Konsistenz wurde daher die in der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtete Population auch der Ausgaben-Einfluss-Analyse zugrunde gelegt. Weiterhin bleibt festzuhalten, dass ausschließlich Versicherte mit folgender Komorbidität bzw. folgenden



Persönlichkeitsmerkmalen ausgeschlossen wurden: Schizophrenie (Diagnoseobergruppe F2), Abhängigkeit / Sucht (F1), Schwangerschaftsdepression (O), Suizidalität (R45.8) und „Nichtbefolgung ärztlicher Anordnung“ (Z91.1). Generell wurde die Population zugeschnitten, um eindeutig durch die Behandlung der Depression verursachte Kosten zu erheben. Daher handelt es sich aufseiten der Kosten nicht um ein Problem fehlender Repräsentativität, sondern um eine Begrenzung, um nicht der Depression zuzuordnende Kosten auszuschließen und auf dieser Basis verzerrte Kosteneffekte zwischen den Arzneimitteln zu erheben.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.26 Substituierbarkeit der Arzneimittel in der Ausgaben-Einfluss-Analyse**

Ein Stellungnehmender schreibt, dass die Substituierbarkeit der untersuchten Arzneimittel eine zu stark vereinfachte Annahme sei, die aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten nicht der Realität entspreche. Er fordert daher, genauere Substitutions-szenarien unter Einbeziehung vorhandener Literatur und Expertenmeinungen zu simulieren.

Wie in Abschnitt 7.1 beschrieben, wurde eine komparativ-statische Analyse durchgeführt, in der die analyserelevanten Variablen Erstattungspreis und Arzneimittelanteil variiert wurden, während für alle übrigen Faktoren die Ceteris-paribus-Klausel galt. Diese Annahme erleichtert es, den Effekt von Änderungen des Marktanteils und des Erstattungspreises gezielt abzubilden. Darüber hinaus wurde die Substitution mit einem Minimalszenario von 25 % und einem Maximalszenario von 75 % berechnet, worin sich die nicht vollständige Substituierbarkeit widerspiegelt.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.27 Würdigung der Konsistenzratio im Analytic Hierarchy Process**

In einer Stellungnahme wurde bemängelt, dass die Konsistenzratio von 0,1 für die Endpunkte Ansprechen, Remission und Vermeidung eines Rückfalls im Rahmen der beispielhaften Vorstellung des Pilotprojekts zum Analytic Hierarchy Process (AHP) nicht kritisch gewürdigt worden sei, da die Konsistenzratio bei Paarvergleichsbewertungen kleiner als 0,1 sein müsse, um als konsistent angesehen zu werden.

In Abschnitt 9.2.4 wurden die Ergebnisse des Pilotprojekts zur Gewichtung von patienten-relevanten Endpunkten mittels des Analytic Hierarchy Process (AHP) in der Behandlung mit Antidepressiva nur exemplarisch vorgestellt, um zu verdeutlichen, wie ein aggregierter Erstattungspreis aussehen könnte. Für Details zu dieser Pilotstudie wird daher im Bericht auf Danner et al. [87] verwiesen. Darüber hinaus wurde am 07.06.2013 ein Arbeitspapier zur Pilotstudie auf der Website des IQWiG veröffentlicht [212].

Es sei der Vollständigkeit halber darauf hingewiesen, dass grundsätzlich eine Konsistenzratio von 0,1 oder kleiner als akzeptabel erachtet wird [213,214]. Dolan et al. sind sogar der Ansicht, dass eine Konsistenzratio von mehr als 0,1 als valide für eine Analyse anzusehen ist,

da eine „judgemental consistency“ keine axiomatische oder praktische Voraussetzung des AHP ist ([214], S. 47).

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf des Berichts.

#### **9.4.28 Erstellung eines überarbeiteten Vorberichts**

Eine Stellungnahme sieht die Ergebnisse des Vorberichts zusammenfassend aufgrund zahlreicher erheblicher methodischer Schwächen als falsch an, sodass es unumgänglich sei, einen überarbeiteten Vorbericht zu veröffentlichen und erneut zur Diskussion zu stellen.

Das IQWiG kann sich der Ansicht des Stellungnehmenden nicht anschließen. In Abschnitt 9.4 wurden die in der Anhörung vorgebrachten neuen projektspezifischen Argumente gewürdigt. Davon kann keines als derartig „erhebliche methodische Schwäche“ ausgelegt werden, dass es eine zwingende Überarbeitung des Vorberichts nötig machen würde. Gleichzeitig hält das Institut grundsätzlich eine Aktualisierung der verwendeten Daten für wichtig. Dem wurde im neu hinzugekommenen Kapitel 8 Rechnung getragen.

Es ergibt sich kein Bedarf zur Veröffentlichung eines überarbeiteten Vorberichts.

#### **9.4.29 Weitere Aspekte aus den Stellungnahmen**

##### **Berücksichtigung von Studienergebnissen in der Nutzenbewertung**

Ein Stellungnehmender hinterfragt eine Abweichung in den Methoden zur Berücksichtigung von Ergebnissen aus Studien zwischen diesem Projekt und den Allgemeinen Methoden. So sei die Schwelle von 70 % anstelle der üblichen 80 % für den Mindestanteil der in eine Auswertung einzuschließenden Patienten angewandt worden. Unter Bezugnahme auf die Allgemeinen Methoden ist kein unterschiedliches Vorgehen erkennbar. Sowohl die Anwendung einer Schwelle für den Mindestanteil der Patienten, die die Einschlusskriterien für den Einschluss einer Studie in den Studienpool (80 %), als auch die einer Schwelle für den Mindestanteil der Patienten an den randomisierten Patienten, die in eine bestimmte Auswertung eingegangen sind (70 %; eine Unterschreitung führt zum Ausschluss aus der Endpunktbetrachtung, nicht aber aus dem Studienpool), ist konsistent mit den Allgemeinen Methoden und den im Berichtsplan definierten Kriterien.

##### **Wahl der Effektmaße**

Ein Stellungnehmender kritisiert eine vermeintliche Abweichung in dem vorliegenden Bericht zu den vom IQWiG üblicherweise gewählten Effektmaßen für binäre Zielgrößen (Odds Ratio vs. Relatives Risiko). Das Vorgehen in der Kosten-Nutzen-Bewertung ist jedoch konsistent mit den Allgemeinen Methoden, die lediglich die Wahl eines geeigneten Effektmaßes festlegen.

## **Methodik und Ergebnisse zu Subgruppen**

Ein Stellungnehmender vermisst Ergebnisse zu den in Abschnitt 5.1.7.5 beschriebenen Subgruppenmerkmalen und Effektmotifikatoren. In der Nutzenbewertung wurde der Einfluss von Effektmotifikatoren im Rahmen der Heterogenitätsprüfung untersucht. Das Ergebnis der paarweisen Meta-Analysen und der Heterogenitätsprüfung ist in Anhang D.4 enthalten. Eine getrennte Betrachtung von einzelnen Gruppen hat sich weder aus der Nutzenbewertung noch aus der Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis der Kostendaten ergeben. Die Begründung zur gewählten Darstellung von Subgruppen in der Kosten-Nutzen-Bewertung findet sich in Abschnitt 6.1.1.2.

## **Bezeichnungen und Präzisierungen**

In einer Stellungnahme wurde um eine Präzisierung des Begriffs „Basispreis“ gebeten, in einer anderen Stellungnahme ein Alternativvorschlag für den Begriff „zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis“ gemacht.

Der Begriff „Basispreis“ wurde im Abschlussbericht präziser gefasst (siehe Abschnitt 6.1.7.2). Es handelt sich hierbei um den Apothekenabgabepreis abzüglich Apotheken- und Herstellerrabatt. Der Begriff „zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis“ wurde gewählt, um deutlich zu machen, dass der aus einer Kosten-Nutzen-Bewertung errechnete Preis nicht mit dem Erstattungsbetrag gleichzusetzen ist, der sich aus einer Verhandlung zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer ergibt. Hier wären grundsätzlich auch andere Formulierungen denkbar. Da die Kosten jedoch, um Erstattungspreise abzuleiten, um die Nutzendifferenz zur Effizienzgrenze bereinigt wurden, erscheint der vom IQWiG gewählte Begriff angemessen. Im Abschlussbericht wurde der vom IQWiG gewählte Begriff beibehalten.

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass gemäß der Bezeichnung des Flussdiagramms in Abbildung 9 Versicherte ausgeschlossen worden seien, die keine Verordnung einer Prüfsubstanz erhalten hätten. Die Notwendigkeit dieser Einschränkung ergibt sich aus der Analysepopulation für die Kostenanalyse (siehe Abschnitt 6.1.1.1). In Anhang G ist zudem beschrieben, dass der Ausschluss sowohl die 4 Prüfsubstanzen als auch die Komparatoren betraf (nicht nur die Prüfsubstanzen). Dies ist im Abschlussbericht in Abbildung 9 und Anhang G entsprechend angepasst worden.

In einer weiteren Stellungnahme wurde eine Kennzeichnung als „Paroxetin (SSRI)“ statt „SSRI (Paroxetin)“ empfohlen. Im Bericht wird jedoch an der verwendeten Bezeichnung „SSRI (Paroxetin)“ festgehalten, da Paroxetin als Leitsubstanz der Wirkstoffklasse SSRI dient (siehe auch Abschnitt 9.4.11).

Die Zusammenfassung der trizyklischen Antidepressiva plus dem tetrazyklischen Wirkstoff Maprotilin als „TZA“ fand sich bereits unter anderem in Abschnitt 1.8 des Vorberichts und wurde für den Abschlussbericht an weiteren Stellen des Berichts noch verdeutlicht.

## 10 Fazit

Die Kosten-Nutzen-Bewertung lieferte Effizienzgrenzen für die Endpunkte Ansprechen, Remission und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLDS) über den Kurzzeithorizont, der mit einem Zyklus von 8 Wochen in etwa der Studiendauer der eingeschlossenen Studien aus der vorgeschalteten und aktualisierten Nutzenbewertung entsprach. Im Langzeithorizont, einer Modellierung über ein Jahr, konnten keine Effizienzgrenzen ermittelt werden, da Daten nicht für alle Prüfsubstanzen und vor allem nicht für die Komparatoren vorlagen.

Aus den Effizienzgrenzen zu Ansprechen und Remission kann zu allen 4 Prüfsubstanzen basierend auf dem jeweiligen NHB der Prüfsubstanz abgeleitet werden, wie der derzeitige Basispreis (siehe Tabelle 158) verändert werden müsste, damit die Prüfsubstanzen auf der Effizienzgrenze liegen (das heißt ein NHB = 0 erzeugt wird). Im vorliegenden Fall konnte für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ keine Effizienzgrenze erzeugt werden und somit kein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis für diesen Endpunkt berechnet werden. Eine umfassende Abwägung von Nutzen und Schaden spiegelt sich damit nicht in den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen.

Die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind im Zusammenhang der Unsicherheit zu verstehen, das heißt nicht losgelöst von den in Tabelle 158 berichteten Interquartilsregionen zu interpretieren. Die Interquartilsregion deckt die 50 % der Simulationen in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen ab, die oberhalb der 25 % niedrigsten Ergebnisse und unterhalb der 25 % höchsten Ergebnisse für den Erstattungspreis liegen. Als weiteres Ergebnis der probabilistischen Sensitivitätsanalysen gilt, dass in beiden Endpunkten mehr als 75 % der Durchläufe für Venlafaxin und Mirtazapin einen zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis unterhalb des derzeitigen Basispreises ausweisen. Für Bupropion und Duloxetin gilt dies sogar in mehr als 97,5 % der Durchläufe.

Für Venlafaxin wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 42,99 € (IQR: 35,33 bis 83,04 €) für den Endpunkt Remission und von 40,91 € (IQR: 31,22 bis 54,25 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt. Für Mirtazapin wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 31,66 € (IQR: 20,68 bis 44,90 €) für den Endpunkt Remission und von 24,28 € (IQR: 14,29 bis 35,96 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt. Für Duloxetin wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 30,66 € (IQR: 22,94 bis 69,66 €) für den Endpunkt Remission und von 9,30 € (IQR: 0,35 bis 21,95 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt. Für Bupropion wurde ein zusatznutzenbereinigter Erstattungspreis von 2,93 € (IQR: 0 bis 10,32 €) für den Endpunkt Remission und von 1,48 € (IQR: 0 bis 8,29 €) für den Endpunkt Ansprechen ermittelt.

Tabelle 158: Übersicht über die zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise auf Grundlage der Basisfallanalysen und der probabilistischen Sensitivitätsanalysen

Prüfsubstanz	Basispreis (€)	EP Remission (€)	EP IQR PSA Remission (€)	EP Ansprechen (€)	EP IQR PSA Ansprechen (€)
<b>Bupropion</b>	104,88	2,93	0–10,32	1,48	0–8,29
<b>Duloxetin</b>	241,18	30,66	22,94–69,66	9,30	0,35–21,95
<b>Mirtazapin</b>	46,46	31,66	20,68–44,90	24,28	14,29–35,96
<b>Venlafaxin</b>	92,57	42,99	35,33–83,04	40,91	31,22–54,25

EP: Erstattungspreis, IQR: Interquartilsregion, PSA: probabilistische Sensitivitätsanalyse

Alle zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise sind nur für die Indikation Depression zu verstehen. Wenn einzelne Arzneimittel auch für andere Indikationen eine Zulassung haben, kann über den über Indikationen zu mittelnden zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis aus dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nichts ausgesagt werden.

Auf Grundlage dieser zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise wurde die Ausgaben-Einfluss-Analyse berechnet. Da der Faktor für die Prüfsubstanzen Bupropion und Duloxetin zu einer starken Preisabsenkung dieser Arzneimittel führen würde, wurden im Weiteren nur die Prüfsubstanzen Mirtazapin und Venlafaxin mit dem zusatznutzenbereinigten Erstattungspreis auf Basis der Endpunkte Remission und Ansprechen betrachtet. Für die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung untersuchten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Depression errechnet sich eine Zielpopulation von 315 252 Versicherten in der GKV. Deren indikationsbezogene Ausgaben für Arzneimittel, ambulante Versorgung, Krankenhausaufenthalte sowie Krankengeld beliefen sich im Referenzjahr 2010 auf 560,3 Mio. €

Diese Ausgaben sinken im Falle einer maximalen Substitution von 75 % der Substanzen, die in der Effizienzgrenzenanalyse dominiert wurden, durch die Prüfsubstanz Mirtazapin bei Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises nach 3 Jahren um 0,52 % oder 2,9 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Remission) bzw. um 0,86 % oder 4,8 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Ansprechen). Für die Prüfsubstanz Venlafaxin ergibt sich bei Einführung des zusatznutzenbereinigten Erstattungspreises eine Reduktion der Gesamtausgaben für die Zielpopulation nach 3 Jahren um 0,80 % oder 4,5 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Remission) bzw. um 1,02 % oder 5,7 Mio. € (Berechnung auf Basis des Endpunkts Ansprechen).

Bei alleiniger Betrachtung der Ausgaben für Arzneimittel aufgrund aller GKV-Verordnungen ergäben sich für Mirtazapin Einsparungen von rund 5 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigtem Erstattungspreis für den Endpunkt Remission) bis 7 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigtem Erstattungspreis für den Endpunkt Ansprechen) und für Venlafaxin von rund 8 % (Berechnung mit zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für die Endpunkte Remission bzw. Ansprechen) bezogen auf die jährlichen Verschreibungen für Antidepressiva

im Falle der Einführung der jeweils zusatznutzenbereinigten Erstattungspreise bei gleichbleibenden Verordnungsanteilen.

Aufgrund neuer Daten gibt es einen Aktualisierungsbedarf für diese Kosten-Nutzen-Bewertung. Diese wurde nicht vorgenommen aufgrund der mit der Einführung des AMNOG geänderten rechtlichen Vorgaben für das Institut. Die konkreten Ergebnisse geben den Stand des Jahres 2010 bzw. 2011 wieder.

## **11 Liste der eingeschlossenen Studien**

### **11.1 Liste der eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung**

#### **0600B-671-UK, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20A, hier ergänzende Publikation**

Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(3): 113-119.

#### **AK130939, Studie bereits in Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C, hier ergänzende Publikation**

Hewett K, Gee MD, Krishen A, Wunderlich HP, Le Clus A, Evoniuk G et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010; 24(8): 1209-1216.

#### **AK130940, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20C, hier ergänzende Publikation**

Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010; 24(4): 521-529.

#### **Benedict 2010**

Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord* 2010; 120(1-3): 94-104.

#### **Blier 2010**

Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167(3): 281-288.

#### **E-1639, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20C, hier ergänzende Publikation**

Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, De Montigny C, Boucher N, Hébert C et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(7): 457-465.

#### **HMBC, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20A, hier ergänzende Publikation**

Fava M, Wiltse CG, Walker D, Brecht S, Chen A, Perahia DG. Predictors of relapse in a study of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 113(3): 263-271.

#### **HMDI, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20A, hier ergänzende Publikation**

Montejo AL, Perahia DG, Spann ME, Wang F, Walker DJ, Yang CR et al. Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder. *J Sex Med* 2010; 8(3): 773-782.

**Howard 2004**

Howard P, Knight C. A clinical- and cost-effectiveness comparison of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the management of patients with major depressive disorder from the perspective of an Austrian sickness fund. *J Med Econ* 2004; 7(93-106): 93-106.

**Kok 2007, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20A, hier ergänzende Publikation**

Kok RM, Aartsen M, Nolen WA, Heeren T. The course of adverse effects of nortriptyline and venlafaxine in elderly patients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(11): 2112-2117.

**National Collaborating Centre for Mental Health 2010**

National Collaborating Centre for Mental Health (commissioned by NICE). Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (updated edition). Leicester: British Psychological Society; 2010. (National Clinical Practice Guidelines; Band 90). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45896/45896.pdf>.

**Perlis 2009**

Perlis RH, Patrick AR, Smoller JW, Wang PS. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR\*D study. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(10): 2227-2236.

**PREVENT, Studie bereits in Nutzenbewertung A05-20A, hier ergänzende Publikationen**

Dunlop BW, Li T, Kornstein SG, Friedman ES, Rothschild AJ, Pedersen R et al. Correlation between patient and clinician assessments of depression severity in the PREVENT study. *Psychiatry Res* 2010; 177(1-2): 177-183.

Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. Erratum: "The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) study: outcomes from the acute and continuation phases" (*Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1371-1379). *Biol Psychiatry* 2008; 63(7): 721.

Kornstein SG, Kocsis JH, Ahmed S, Thase ME, Friedman ES, Dunlop BW et al. Assessing the efficacy of 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release 75-225 mg/day in patients with recurrent major depression: a secondary analysis of data from the PREVENT study. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(6): 357-363.

Scapicchio PL. Beyond remission: prevention of recurrences in long-term treatment of depression; first data from the PREVENT study [Italienisch]. *Italian Journal of Psychopathology* 2008; 14(1): 80-87.

Thase ME, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Kocsis JH, Trivedi MH, Ninan PT et al. Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: results from the PREVENT study. *J Psychiatr Res* 2010; 45(3): 412-420.



**Sobocki 2006**

Sobocki P, Ekman M, Agren H, Jonsson B, Rehnberg C. Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(4): 469-477.

**Sobocki 2008**

Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jonsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 623-632.

**TLV 2008**

Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Depression: the review of antidepressants [online]. 12.2008 [Zugriff: 10.10.2011]. URL: <http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/review-antidepressants.pdf>.

**Völkl 2007**

Völkl M, Fritze J, Hoffler J, Roth G, Ruther E, Schreiber W et al. Depressionsbehandlung in Deutschland: eine Analyse zur Wirtschaftlichkeit durch Remission. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12(1): 35-43.

**WXL101497, Studie bereits in Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C, hier ergänzende Publikation**

Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee MD et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2009; 23(5): 531-538.

**11.2 Liste der eingeschlossenen Studien für die Erstellung des Modellkonzepts****Armstrong 2007**

Armstrong EP, Erder MH. Cost-utility comparison of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(2): 251-258.

**Armstrong 2008**

Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1115-1121.

**Benedict 2010**

Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord* 2010; 120(1-3): 94-104.

**Borghi 2000**

Borghi J, Guest JF. Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *Eur Psychiatry* 2000; 15(6): 378-387.

**Brown 2000**

Brown MC, Van Loon JM, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine relative to fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in France. *European Journal of Psychiatry* 2000; 14(1): 15-25.

**Casciano 2001**

Casciano J, Doyle JJ, Arikian S, Casciano R. The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int J Clin Pract* 2001; 55(5): 292-299.

**Casciano 2003**

Casciano R. A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder. *Manag Care Interface* 2003; (Suppl B): 16-21.

**Chisholm 2004**

Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 393-403.

**Demyttenaere 2005**

Demyttenaere K, Hemels MEH, Hudry J, Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin Ther* 2005; 27(1): 111-124.

**Doyle 2001**

Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value Health* 2001; 4(1): 16-31.

**Francois 2002**

Francois C, Sintonen H, Toumi M. Introduction of escitalopram, a new SSRI in Finland: comparison of cost-effectiveness between the other SSRIs and SNRI for the treatment of depression and estimation of the budgetary impact. *J Med Econ* 2002; 5(91-107): 91-107.

**Francois 2003**

Francois C, Toumi M, Aakhusz AM, Hansen K. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway. *Eur J Health Econ* 2003; 4(1): 12-19.

**Freeman 2000**

Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith AJ. Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2000; 18(2): 143-148.

**Hemels 2004a**

Hemels MEH, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 869-878.

**Hemels 2004b**

Hemels MEH, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *Ann Pharmacother* 2004; 38(6): 954-960.

**Howard 2004**

Howard P, Knight C. A clinical- and cost-effectiveness comparison of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the management of patients with major depressive disorder from the perspective of an Austrian sickness fund. *J Med Econ* 2004; 7(93-106): 93-106.

**Kongsakon 2008**

Kongsakon R, Bunchapattanasakda C. The treatment of major depressive disorders (MDD) in Thailand using escitalopram compared to fluoxetine and venlafaxine: a pharmacoeconomic evaluation. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(7): 1117-1128.

**Kulp 2005**

Kulp W, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *Eur J Health Econ* 2005; 6(4): 317-321.

**Lenox-Smith 2004**

Lenox-Smith AJ, Conway P, Knight C. Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(5): 311-319.

**Lenox-Smith 2009**

Lenox-Smith AJ, Greenstreet L, Burslem K, Knight C. Cost effectiveness of venlafaxine compared with generic fluoxetine or generic amitriptyline in major depressive disorder in the UK. *Clin Drug Invest* 2009; 29(3): 173-184.

**Löthgren 2004**

Löthgren M, Hemels MEH, Francois C, Jönsson B. A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden. *Primary Care Psychiatry* 2004; 9(4): 153-161.

**Machado 2007**

Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(11): 979-990.

**Machado 2008**

Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24(4): 233-239.

**Malone 2007**

Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2007; 13(6 Suppl A): S8-S18.

**National Collaborating Centre for Mental Health 2010**

National Collaborating Centre for Mental Health (commissioned by NICE). Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (updated edition). Leicester: British Psychological Society; 2010. (National Clinical Practice Guidelines; Band 90). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45896/45896.pdf>.

**Nordström 2010**

Nordström G, Despiegel N, Marteau F, Danchenko N, Maman K. Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *Journal of Medical Economics* 2010; 13(3): 516-526.

**Nuijten 2001**

Nuijten MJ. Assessment of clinical guidelines for continuation treatment in major depression. *Value Health* 2001; 4(4): 281-294.

**Perlis 2009**

Perlis RH, Patrick AR, Smoller JW, Wang PS. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR\*D study. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(10): 2227-2236.

**Sado 2009**

Sado M, Knapp M, Yamauchi K, Fujisawa D, So M, Nakagawa A et al. Cost-effectiveness of combination therapy versus antidepressant therapy for management of depression in Japan. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43(6): 539-547.

**Simon 2006**

Simon J, Pilling S, Burbeck R, Goldberg D. Treatment options in moderate and severe depression: decision analysis supporting a clinical guideline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 494-501.

**Sobocki 2006**

Sobocki P, Ekman M, Agren H, Jonsson B, Rehnberg C. Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(4): 469-477.

**Sobocki 2008**

Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jonsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 623-632.

**Sorensen 2007**

Sorensen J, Stage KB, Damsbo N, Le Lay A, Hemels MEH. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care. *Nord J Psychiatry* 2007; 61(2): 100-108.

**Sullivan 2004**

Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18(13): 911-932.

**TLV 2008**

Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Depression: the review of antidepressants [online]. 12.2008 [Zugriff: 10.10.2011]. URL: <http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/review-antidepressants.pdf>.

**Trivedi 2004**

Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(5): 497-506.

**Van Baardewijk 2005**

Van Baardewijk M, Vis PMJ, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1271-1279.

**Völkl 2007**

Völkl M, Fritze J, Hoffler J, Roth G, Ruther E, Schreiber W et al. Depressionsbehandlung in Deutschland: eine Analyse zur Wirtschaftlichkeit durch Remission. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12(1): 35-43.

**Wade 2005a**

Wade AG, Toumi I, Hemels MEH. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005; 27(4): 486-496.

**Wade 2005b**

Wade AG, Toumi I, Hemels MEH. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4): 631-642.

**Xie 2009**

Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009; 13(1): 59-69.

**11.3 Liste der eingeschlossenen Studien für die Kostenbewertung****Bramesfeld 2007a**

Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW. Who is treated, and how, for depression? An analysis of statutory health insurance data in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42(9): 740-746.

**Bramesfeld 2007b**

Bramesfeld A, Grobe TG, Schwartz FW. Who is diagnosed as suffering from depression in the German statutory health care system? An analysis of health insurance data. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(6): 397-403.

**Fernandez 2005**

Fernandez JL, Montgomery SA, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(2): 156-167.

**Friemel 2005**

Friemel S, Bernert S, Angermeyer MC, König HM. Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiatr Prax* 2005; 32(3): 113-121.

**Luppa 2007**

Luppa M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2007; 98(1-2): 29-43.

**Luppa 2008a**

Luppa M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. Healthcare costs associated with recognized and unrecognized depression in old age. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(6): 1219-1229.

**Luppa 2008b**

Luppa M, Heinrich S, Matschinger H, Sandholzer H, Angermeyer MC, König HH et al. Direct costs associated with depression in old age in Germany. *J Affect Disord* 2008; 105(1-3): 195-204.

**Stamm 2007**

Stamm K, Salize HJ, Harter M, Brand S, Sitta P, Berger M et al. Ressourcenverbrauch stationärer Episoden bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 2007; 78(6): 665-671.

**Stamm 2010**

Stamm K, Reinhard I, Salize HJ. Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich: eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse. *Neuropsychiatrie* 2010; 24(2): 99-107.

**Völkl 2007**

Völkl M, Fritze J, Hoffler J, Roth G, Ruther E, Schreiber W et al. Depressionsbehandlung in Deutschland: eine Analyse zur Wirtschaftlichkeit durch Remission. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12(1): 35-43.

**Zerth 2011**

Zerth J, Akmaz BL, Domdey A. Die Rolle der Arzneimittelkosten in der Depressionsbehandlung aus Sicht Deutscher Krankenkassen. *Psychopharmakotherapie* 2011; 18(1): 27-33.

## 12 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression: Abschlussbericht; Auftrag A05-20C [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 27.11.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 68). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-20C\\_Abschlussbericht\\_Bupropion\\_Mirtazapin\\_und\\_Reboxetin\\_bei\\_Depressionen.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Abschlussbericht; Auftrag A05-20A; Version 1.1 [online]. 18.08.2010 [Zugriff: 18.09.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 55). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-20A\\_Abschlussbericht\\_SNRI\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Depressionen\\_V1-1.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf).
3. Pfizer. Trevilor retard: Fachinformation [online]. 02.2010 [Zugriff: 03.05.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Lilly. Cymbalta: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 02.08.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. GlaxoSmithKline. Elontril 150 mg / 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Fachinformation [online]. 03.2009 [Zugriff: 23.11.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Essex Pharma. Remergil SolTab 15 mg / 30 mg / 45 mg Schmelztabletten: Fachinformation [online]. 09.2008 [Zugriff: 08.12.2008]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Hegerl U. Depression und Suizidalität. Verhaltenstherapie 2005; 15(1): 6-11.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision; Version 2008; German modification; vierstellige ausführliche Systematik [online]. 25.09.2007 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2008/fr-icd.htm>.
9. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben U. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textversion; DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe; 2003.
10. Dilling H (Ed). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V(F): diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
11. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatry 1991; 48(9): 851-855.
12. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. J Clin Psychiatry 1990; 51(Suppl): 51-57.
13. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 25.04.2002 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp051897en.pdf>.



14. Thase ME. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 18): 3-7.
15. Rush AJ, Kupfer DJ. Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (Ed). *Treatment of psychiatric disorders*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2001. S. 1417-1439.
16. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl): 28-34.
17. Mulrow CD, Williams JW Jr, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108(1): 54-64.
18. Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17(Suppl 1): S1-S11.
19. Wittchen HU, Jacobi F. Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland: eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2001; 44(10): 993-1000.
20. Bramesfeld A, Schwartz FW. Volkskrankheit Depression: Bestandsaufnahme und Perspektiven. *Psychiatr Prax* 2007; 34(3): 247-251.
21. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe: a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4): 357-376.
22. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109(Suppl 420): 21-27.
23. De Girolamo G, Alonso J, Vilagut G. The ESEMeD-WMH project: strengthening epidemiological research in Europe through the study of variation in prevalence estimates. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2006; 15(3): 167-173.
24. Bermejo I, Kratz S, Schneider F, Gaebel W, Mulert C, Hegerl U. Agreement in physicians and patients assessment of depressive disorders. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2003; 97(4): 44-49.
25. Sielk M, Altiner A, Janssen B, Becker N, De Pilars MP, Abholz HH. Prevalence and diagnosis of depression in primary care: a critical comparison between PHQ-9 and GPs judgement. *Psychiatr Prax* 2009; 36(4): 169-174.
26. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-3105.

27. Wittchen HU, Pfister H, Schmidtkunz B, Müller N. Zusatzsurvey „Psychische Störungen“ (Bundesgesundheitsurvey 98): Häufigkeit, psychosoziale Beeinträchtigungen und Zusammenhänge mit körperlichen Erkrankungen; Anlagen (Anlagen zum Schlussbericht BMBFBW 01 EH 9701/8). München: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, klinische Psychologie und Epidemiologie; 2000.
28. Angst J, Gamma A, Gastpar M, Lèpine JP, Mendlewicz J, Tylee A. Gender differences in depression: epidemiological findings from the European DEPRES I and II studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252(5): 201-209.
29. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2003; 12(1): 3-21.
30. Haerter M, Baumeister H. Psychische Komorbidität bei somatischen Erkrankungen: Prävalenz, Ätiologie und Diagnostik. In: Faller H (Ed). *Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen: Krankheitsmodelle und Therapiepraxis; störungsspezifisch und schulenübergreifend*. Stuttgart: Thieme; 2005. S. 7-17.
31. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34(4): 597-611.
32. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61(1): 6-17.
33. Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3): 139-151.
34. Wittchen HU, Müller N, Pfister H, Winter S, Schmidtkunz B. Affektive, somatoforme und Angststörungen in Deutschland: erste Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys „Psychische Störungen“. *Gesundheitswesen* 1999; 61(Sonderheft 2): S216-S222.
35. Ormel J, Vonkorff M, Oldehinkel AJ, Simon G, Tiemens BG, Ustun TB. Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychol Med* 1999; 29(4): 847-853.
36. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1925-1932.
37. World Health Organization (Ed). *The global burden of disease: 2004 update*. Genf: WHO; 2008. URL: [http://www.who.int/entity/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf).
38. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Depression. *Nervenarzt* 2005; 76(1): 105-121.

39. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11): 989-991.
40. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1000-1006.
41. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157(2): 229-233.
42. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron* 2000; 28(2): 335-341.
43. Spießl H, Hübner-Liebermann B, Hajak G. Volkskrankheit Depression: Epidemiologie, Versorgungssituation, Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(1-2): 35-40.
44. Jacobi F, Höfler M, Meister W, Wittchen HU. Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen: eine bundesdeutsche Hausarztstudie. *Nervenarzt* 2002; 73(7): 651-658.
45. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, BundesPsychotherapeutenKammer et al. S3-Leitlinie/NVL unipolare Depression: Langfassung; Version 1.1 [online]. 12.2009 [Zugriff: 04.05.2011]. URL: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf).
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich mit weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen [online]. 17.12.2009 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1076/2009-12-17-IQWiG-Venlafaxin-ua.pdf>.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Reboxetin; vom 16. September 2010. *Bundesanzeiger* 2010; 62(185): 4059.
48. Statistisches Bundesamt. Preise: Verbraucherpreisindizes für Deutschland. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2010. (Lange Reihen ab 1948; Band März 2010).
49. Zerth J, Akmaz BL, Domdey A. Die Rolle der Arzneimittelkosten in der Depressionsbehandlung aus Sicht Deutscher Krankenkassen. *Psychopharmakotherapie* 2011; 18(1): 27-33.
50. Salize HJ, Stamm K, Schubert M, Bergmann F, Härter M, Berger M et al. Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. *Psychiatr Prax* 2004; 31(3): 147-156.

51. Zielke M, Limbacher K. Fehlversorgung bei psychischen Erkrankungen [online]. 19.07.2004 [Zugriff: 27.07.2010]. URL: <http://www.presse.dak.de/ps.nsf/sbl/828702540CEDD7A3C1256EAE00447AFA>.
52. Lupp M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2007; 98(1-2): 29-43.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 18.02.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Methodik\\_fuer\\_die\\_Bewertung\\_von\\_Verhaeltnissen\\_zwischen\\_Kosten\\_und\\_Nutzen.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf).
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Berichtsplan; Auftrag G09-01 [online]. 09.05.2011 [Zugriff: 16.01.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Berichtsplan\\_KNB\\_von\\_Venlafaxin\\_Duloxetin\\_Bupropion\\_und\\_Mirtazapin.pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Berichtsplan_KNB_von_Venlafaxin_Duloxetin_Bupropion_und_Mirtazapin.pdf).
55. Kleine-Budde K, Müller R, Kawohl W, Bramesfeld A, Mook J, Rössler W. The cost of depression: a cost analysis from a large database. *J Affect Disord* 2013; 147(1-3): 137-143.
56. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. 04.2011 [Zugriff: 27.03.2012]. URL: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/atc/wido\\_arz\\_cd\\_atcmethindex\\_0411.zip](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_cd_atcmethindex_0411.zip).
57. Ratiopharm. Johanniskraut-ratiopharm 425 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2007 [Zugriff: 02.11.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 4.0 [online]. 09.03.2011 [Zugriff: 11.03.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Entwurf\\_Methoden\\_Version\\_4-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Entwurf_Methoden_Version_4-0.pdf).
59. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
60. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
61. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
62. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
63. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 327(7414): 557-560.

64. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
65. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944.
66. Salanti G, Dias S, Welton NJ, Ades AE, Golfinopoulos V, Kyrgiou M et al. Evaluating novel agent effects in multiple-treatments meta-regression. *Stat Med* 2010; 29(23): 2369-2383.
67. Mills EJ, Bansback N, Ghement I, Thorlund K, Kelly S, Puhan MA et al. Multiple treatment comparison meta-analyses: a step forward into complexity. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 193-202.
68. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit. *J R Stat Soc B* 2002; 64(4): 583-639.
69. Lunn DJ, Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best N. The BUGS project: evolution, critique and future directions. *Stat Med* 2009; 28(25): 3049-3067.
70. R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing [Software]. 2009.
71. Thomas A, O'Hara B, Ligges U, Sturtz S. Making BUGS open. *R News* 2006; 6(1): 12-17.
72. Weyer G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz-Test; 2005.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht; Auftrag A05-20C [online]. 05.11.2009 [Zugriff: 04.05.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-20C\\_DWA\\_VB\\_Bupropion\\_Mirtazapin\\_und\\_Reboxetin\\_bei\\_Depressionen.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-20C_DWA_VB_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf).
74. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Elftes Buch (XI): soziale Pflegeversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 26. Mai 1994, BGBl. I S. 1014) [online]. 22.12.2011 [Zugriff: 29.03.2012]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_11/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_11/gesamt.pdf).
75. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *Eur J Health Econ* 2003; 4(3): 143-150.
76. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force; 3. *Value Health* 2012; 15(6): 812-820.

77. Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U. Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum [online]. 2010 [Zugriff: 02.04.2012]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 102). URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta260\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta260_bericht_de.pdf).
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier Kostenbestimmung: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\\_Kostenbestimmung\\_v\\_1\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Kostenbestimmung_v_1_0.pdf).
79. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen [online]. 08.06.2011 [Zugriff: 29.03.2012]. URL: [http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/8d7cbc9e7dba2883c12578bf00318259/\\$FILE/EBM\\_2011\\_Q-III.pdf](http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/8d7cbc9e7dba2883c12578bf00318259/$FILE/EBM_2011_Q-III.pdf).
80. Deutsche Rentenversicherung Bund. Leistungen zur medizinischen Rehabilitation, sonstige Leistungen zur Teilhabe und Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben der gesetzlichen Rentenversicherung im Jahre 2009. Würzburg: Deutsche Rentenversicherung Bund. (Statistik der Deutschen Rentenversicherung: Rehabilitation; Band 179).
81. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V): gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 22.12.2011 [Zugriff: 28.03.2012]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
82. GKV-Spitzenverband. Technische Anlage zum Vertrag über den Datenaustausch auf Datenträgern: zwischen dem GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung: Version 1.15 [online]. 01.12.2011 [Zugriff: 22.12.2011]. URL: [http://www.gkv-datenaustausch.de/upload/20111201\\_TA1\\_15.pdf](http://www.gkv-datenaustausch.de/upload/20111201_TA1_15.pdf).
83. Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention, Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention. GPS: Gute Praxis Sekundärdatenanalyse; Revision nach grundlegender Überarbeitung [online]. 01.2008 [Zugriff: 22.12.2011]. URL: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/GPS.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/GPS.pdf).
84. Frick KD. Microcosting quantity data collection methods. Med Care 2009; 47(7 Suppl 1): S76-S81.
85. Erweiterter Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 4 SGB V. Teil A: Beschluss gemäß § 87 Abs. 2e Satz 1 Nr. 1 SGB V zur Festlegung des Orientierungswertes für das Jahr 2010 mit Wirkung zum 1. Januar 2010 [online]. 02.09.2009 [Zugriff: 17.11.2011]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/15\\_EBA\\_02.09.2009\\_NVV\\_2010\\_A\\_8829.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/upload/15_EBA_02.09.2009_NVV_2010_A_8829.pdf).

86. Prenzler A, Zeidler J, Braun S, Graf von der Schulenburg JM. Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung. *PharmacoEconomics: German Research Articles* 2010; 8(1): 47-66.
87. Danner M, Hummel JM, Volz F, Van Manen JG, Wiegard B, Dintsios CM et al. Integrating patients' views into health technology assessment: analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27(4): 369-375.
88. Bender R. Interpretation von Effizienzmaßen der Vierfeldertafel für Diagnostik und Behandlung. *Med Klin* 2001; 96(2): 116-121.
89. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value Health* 2012; 15(6): 843-850.
90. Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(11): 979-990.
91. Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2007; 13(6 Suppl A): S8-S18.
92. Völkl M, Fritze J, Hoffler J, Roth G, Ruther E, Schreiber W et al. Depressionsbehandlung in Deutschland: eine Analyse zur Wirtschaftlichkeit durch Remission. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12(1): 35-43.
93. Benedict A, Arellano J, De Cock E, Baird J. Economic evaluation of duloxetine versus serotonin selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR in treating major depressive disorder in Scotland. *J Affect Disord* 2010; 120(1-3): 94-104.
94. Howard P, Knight C. A clinical- and cost-effectiveness comparison of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the management of patients with major depressive disorder from the perspective of an Austrian sickness fund. *J Med Econ* 2004; 7(1-4): 93-106.
95. National Collaborating Centre for Mental Health (commissioned by NICE). Depression: the NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (updated edition). Leicester: British Psychological Society; 2010. (National Clinical Practice Guidelines; Band 90). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45896/45896.pdf>.
96. Perlis RH, Patrick AR, Smoller JW, Wang PS. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR\*D study. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(10): 2227-2236.
97. Sobocki P, Ekman M, Agren H, Jonsson B, Rehnberg C. Model to assess the cost-effectiveness of new treatments for depression. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(4): 469-477.

98. Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, Khandker R, Jonsson B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 623-632.
99. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. Depression: the review of antidepressants [online]. 12.2008 [Zugriff: 10.10.2011]. URL: <http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/review-antidepressants.pdf>.
100. Armstrong EP, Erder MH. Cost-utility comparison of escitalopram and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(2): 251-258.
101. Armstrong EP, Malone DC, Erder MH. A Markov cost-utility analysis of escitalopram and duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(4): 1115-1121.
102. Van Baardewijk M, Vis PMJ, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1271-1279.
103. Borghi J, Guest JF. Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *Eur Psychiatry* 2000; 15(6): 378-387.
104. Brown MC, Van Loon JM, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine relative to fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in France. *European Journal of Psychiatry* 2000; 14(1): 15-25.
105. Casciano J, Doyle JJ, Arikian S, Casciano R. The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int J Clin Pract* 2001; 55(5): 292-299.
106. Casciano R. A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder. *Manag Care Interface* 2003; (Suppl B): 16-21.
107. Chisholm D, Sanderson K, Ayuso-Mateos JL, Saxena S. Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 393-403.
108. Demyttenaere K, Hemels MEH, Hudry J, Annemans L. A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. *Clin Ther* 2005; 27(1): 111-124.
109. Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmacoeconomic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRIs and TCAs. *Value Health* 2001; 4(1): 16-31.
110. Francois C, Sintonen H, Toumi M. Introduction of escitalopram, a new SSRI in Finland: comparison of cost-effectiveness between the other SSRIS and SNRI for the treatment of depression and estimation of the budgetary impact. *J Med Econ* 2002; 5(91-107): 91-107.



111. Francois C, Toumi M, Aakhusz AM, Hansen K. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway. *Eur J Health Econ* 2003; 4(1): 12-19.
112. Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith AJ. Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2000; 18(2): 143-148.
113. Hemels MEH, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness analysis of escitalopram: a new SSRI in the first-line treatment of major depressive disorder in Austria. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 869-878.
114. Hemels MEH, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *Ann Pharmacother* 2004; 38(6): 954-960.
115. Kongsakon R, Bunchapattanasakda C. The treatment of major depressive disorders (MDD) in Thailand using escitalopram compared to fluoxetine and venlafaxine: a pharmacoeconomic evaluation. *J Med Assoc Thai* 2008; 91(7): 1117-1128.
116. Kulp W, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *Eur J Health Econ* 2005; 6(4): 317-321.
117. Lenox-Smith AJ, Conway P, Knight C. Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(5): 311-319.
118. Lenox-Smith AJ, Greenstreet L, Burslem K, Knight C. Cost effectiveness of venlafaxine compared with generic fluoxetine or generic amitriptyline in major depressive disorder in the UK. *Clin Drug Invest* 2009; 29(3): 173-184.
119. Lothgren M, Hemels MEH, Francois C, Jonsson B. A cost-effectiveness analysis of escitalopram as first line treatment of depression in Sweden. *Primary Care Psychiatry* 2004; 9(4): 153-161.
120. Machado M, Lopera MM, Diaz-Rojas J, Jaramillo LE, Einarson TR. Pharmacoeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24(4): 233-239.
121. Nordström G, Despiegel N, Marteau F, Danchenko N, Maman K. Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *Journal of Medical Economics* 2010; 13(3): 516-526.
122. Nuijten MJ. Assessment of clinical guidelines for continuation treatment in major depression. *Value Health* 2001; 4(4): 281-294.

123. Sado M, Knapp M, Yamauchi K, Fujisawa D, So M, Nakagawa A et al. Cost-effectiveness of combination therapy versus antidepressant therapy for management of depression in Japan. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43(6): 539-547.
124. Simon J, Pilling S, Burbeck R, Goldberg D. Treatment options in moderate and severe depression: decision analysis supporting a clinical guideline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 494-501.
125. Sorensen J, Stage KB, Damsbo N, Le Lay A, Hemels MEH. A Danish cost-effectiveness model of escitalopram in comparison with citalopram and venlafaxine as first-line treatments for major depressive disorder in primary care. *Nord J Psychiatry* 2007; 61(2): 100-108.
126. Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, MacFall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18(13): 911-932.
127. Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(5): 497-506.
128. Wade AG, Toumi I, Hemels MEH. A pharmacoeconomic evaluation of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005; 27(4): 486-496.
129. Wade AG, Toumi I, Hemels MEH. A probabilistic cost-effectiveness analysis of escitalopram, generic citalopram and venlafaxine as a first-line treatment of major depressive disorder in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4): 631-642.
130. Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009; 13(1): 59-69.
131. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11): 1905-1917.
132. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 346-353.
133. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004; 38(3): 249-257.
134. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782-788.

135. Statistisches Bundesamt. Volkswirtschaftliche Gesamtrechnungen: Inlandsproduktsberechnung; detaillierte Jahresergebnisse [online]. 06.03.2012 [Zugriff: 24.07.2013]. (Fachserie 18 Reihe 1.4; Band 2011). URL: [https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00007972/2180140118004.pdf](https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00007972/2180140118004.pdf).
136. Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2011: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2011.
137. Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW. Who is treated, and how, for depression? An analysis of statutory health insurance data in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2007; 42(9): 740-746.
138. Bramesfeld A, Grobe TG, Schwartz FW. Who is diagnosed as suffering from depression in the German statutory health care system? An analysis of health insurance data. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(6): 397-403.
139. Fernandez JL, Montgomery SA, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(2): 156-167.
140. Friemel S, Bernert S, Angermeyer MC, König HM. Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiatr Prax* 2005; 32(3): 113-121.
141. Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. Healthcare costs associated with recognized and unrecognized depression in old age. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(6): 1219-1229.
142. Luppá M, Heinrich S, Matschinger H, Sandholzer H, Angermeyer MC, König HH et al. Direct costs associated with depression in old age in Germany. *J Affect Disord* 2008; 105(1-3): 195-204.
143. Stamm K, Salize HJ, Harter M, Brand S, Sitta P, Berger M et al. Ressourcenverbrauch stationärer Episoden bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 2007; 78(6): 665-671.
144. Stamm K, Reinhard I, Salize HJ. Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich: eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse. *Neuropsychiatrie* 2010; 24(2): 99-107.
145. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe [online]. [Zugriff: 20.01.2012]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de>.
146. Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2010: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2010.
147. Rote Liste Service. Fachinfo-Service: Arzneimittel-Informationen für Ärzte und Apotheker [online]. [Zugriff: 10.05.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

148. AOK-Bundesverband. Von A(rztbesuch) bis Z(uzahlung): das gilt 2011 [online]. 26.11.2010 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: <http://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/zahlen/gesundheitswesen/abisz.pdf>.
149. Statistisches Bundesamt. Preise: Verbraucherpreisindizes für Deutschland; Eilbericht [online]. 09.12.2011 [Zugriff: 22.12.2011]. (Fachserie 17 Reihe 7; Band November 2011). URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Preise/Verbraucherpreise/VerbraucherpreiseMEPDF/VerbraucherpreiseME2170700112114.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Preise/Verbraucherpreise/VerbraucherpreiseMEPDF/VerbraucherpreiseME2170700112114.pdf?__blob=publicationFile).
150. Statistisches Bundesamt. Preise im Januar 2012. Wirtschaft und Statistik 2012; (2): 173-177.
151. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt: Gliederungsmerkmale Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität [online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2011 [Zugriff: 17.11.2011]. URL: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=1514913&nummer=131&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=99853319](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=1514913&nummer=131&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=99853319).
152. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. Cochrane Database Syst Rev 2009; (3): CD007954.
153. Hoffmann F, Pfannkuche MS, Glaeske G. Validität forschungsrelevanter Informationen in Arzneimittelroutinedaten von 2000 bis 2006. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(18): 945-949.
154. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2005; 5(1): 65-79.
155. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart zum 01.07.2010: Mitgliederstatistik KM6 [online]. 07.09.2010 [Zugriff: 27.03.2012]. URL: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/Mitgliederstatistik\\_KM6.xls](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Mitgliederstatistik_KM6.xls).
156. Hoffmann F, Icks A. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. Gesundheitswesen 2012; 74(5): 291-297.
157. Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW. Barmer GEK Arztreport 2011: Auswertungen zu Daten bis 2009; Schwerpunkt: bildgebende Diagnostik, Computer- und Magnetresonanztomographie. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2011. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 6). URL: [http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Komponenten/gemeinsame\\_PDF\\_Dokumente/Reports/Arztreport-2011-PDF,property=Data.pdf](http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Komponenten/gemeinsame_PDF_Dokumente/Reports/Arztreport-2011-PDF,property=Data.pdf).

158. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: vorläufige Rechnungsergebnisse 4. Quartal 2010 [online]. 10.03.2011 [Zugriff: 26.03.2012]. URL: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Finanzergebnisse/KV45\\_4.Quartal\\_2010.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Finanzergebnisse/KV45_4.Quartal_2010.pdf).
159. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15(5): 589-600.
160. Learned S, Graff O, Roychowdhury S, Moate R, Krishnan KR, Archer G et al. Efficacy, safety, and tolerability of a triple reuptake inhibitor GSK372475 in the treatment of patients with major depressive disorder: two randomized, placebo- and active-controlled clinical trials. *J Psychopharmacol* 2012; 26(5): 653-662.
161. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(7): 482-491.
162. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(4): 215-223.
163. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10): 1849-1858.
164. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Hann D et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10): 1859-1867.
165. Oakes TM, Myers AL, Marangell LB, Ahl J, Prakash A, Thase ME et al. Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27(1): 47-56.
166. Robinson M, Oakes TM, Raskin J, Liu P, Shoemaker S, Nelson JC. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry* 21.07.2012 [Epub ahead of print].
167. Bose A, Tsai J, Li D. Early non-response in patients with severe depression: escitalopram up-titration versus switch to duloxetine. *Clin Drug Investig* 2012; 32(6): 373-385.
168. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9789): 403-411.

169. Dunlop BW, Holland P, Bao W, Ninan PT, Keller MB. Recovery and subsequent recurrence in patients with recurrent major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2012; 46(6): 708-715.
170. Schwabe U, Paffrath D (Ed). *Arzneiverordnungs-Report 2012: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2012.
171. Erweiterter Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 4 SGB V. Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 30. Sitzung am 15./30. August 2012 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2013 [online]. 30.08.2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/aerztliche\\_versorgung/verguetung\\_und\\_leistungen/beschluesse\\_ba\\_eba\\_durchfuehrungsempfehlungen\\_eg/beschluesse\\_des\\_ea\\_eba\\_ab\\_2012\\_08\\_30/30\\_EBA\\_OW\\_2013.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/aerztliche_versorgung/verguetung_und_leistungen/beschluesse_ba_eba_durchfuehrungsempfehlungen_eg/beschluesse_des_ea_eba_ab_2012_08_30/30_EBA_OW_2013.pdf).
172. Statistisches Bundesamt. Preise: Verbraucherpreisindizes für Deutschland; Monatsbericht [online]. 14.05.2013 [Zugriff: 11.07.2013]. (Fachserie 17 Reihe 7; Band April 2013). URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Preise/Verbraucherpreise/VerbraucherpreiseMPDF/VerbraucherpreiseM2170700131044.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Preise/Verbraucherpreise/VerbraucherpreiseMPDF/VerbraucherpreiseM2170700131044.pdf?__blob=publicationFile).
173. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. PEPP-Entgeltsystem 2013 [online]. [Zugriff: 11.07.2013]. URL: [http://www.g-drg.de/cms/PEPP-Entgeltsystem\\_2013](http://www.g-drg.de/cms/PEPP-Entgeltsystem_2013).
174. AOK-Bundesverband. Von A(rztbesuch) bis Z(uschuss): das gilt 2013 [online]. 11.12.2012 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: [http://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/zahlen/gesundheitswesen/abisz\\_2013\\_web.pdf](http://www.aok-bv.de/imperia/md/aokbv/zahlen/gesundheitswesen/abisz_2013_web.pdf).
175. Gensichen J, Petersen JJ, Von Korff M, Heider D, Baron S, König J et al. Cost-effectiveness of depression case management in small practices. *Br J Psychiatry* 2013; 202(6): 441-446.
176. Luppá M, Sikorski C, Motzek T, Konnopka A, König HH, Riedel-Heller SG. Health service utilization and costs of depressive symptoms in late life: a systematic review. *Curr Pharm Des* 2012; 18(32): 5936-5957.
177. Luppá M, König HH, Heider D, Leicht H, Motzek T, Schomerus G et al. Direct costs associated with depressive symptoms in late life: a 4.5-year prospective study. *Int Psychogeriatr* 2013; 25(2): 292-302.
178. Leelahanaj T. Developing Thai economic model to study cost-effectiveness of switching to bupropion compared to combination with bupropion after the failure of an SSRI for major depressive disorder. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(Suppl 6): S35-S42.
179. Leelahanaj T. The cost-effectiveness of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: Thai economic model. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(Suppl 6): S43-S50.

180. Leelahanaj T. Switching to sertraline or venlafaxine after failure of SSRIs treatment in major depressive disorder: an economic evaluation of the STAR\*D trial. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(Suppl 5): S29-S37.
181. Maniadas N, Kourlaba G, Mougiakos T, Chatzimanolis I, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 173.
182. Mencacci C, Di Sciascio G, Katz P, Ripellino C. Cost-effectiveness evaluation of escitalopram in major depressive disorder in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 87-99.
183. Nordström G, Danchenko N, Despiegel N, Marteau F. Cost-effectiveness evaluation in Sweden of escitalopram compared with venlafaxine extended-release as first-line treatment in major depressive disorder. *Value Health* 2012; 15(2): 231-239.
184. Nuijten MJC, Brignone M, Marteau F, Den Boer JA, Hoencamp E. Cost-effectiveness of escitalopram in major depressive disorder in the Dutch health care setting. *Clin Ther* 2012; 34(6): 1364-1377.
185. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS ONE* 2012; 7(8): e42003.
186. Siskind D, Araya R, Kim J. Cost-effectiveness of improved primary care treatment of depression in women in Chile. *Br J Psychiatry* 2010; 197(4): 291-296.
187. Solomon D, Adams J, Graves N. Economic evaluation of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) for the treatment of mild to moderate depression. *J Affect Disord* 2013; 148(2-3): 228-234.
188. Zimovetz EA, Wolowacz SE, Classi PM, Birt J. Methodologies used in cost-effectiveness models for evaluating treatments in major depressive disorder: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc* 2012; 10: 1.
189. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358(3): 252-260.
190. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737.
191. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363(9418): 1341-1345.
192. Trinquart L, Abbé A, Ravaud P. Impact of reporting bias in network meta-analysis of antidepressant placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e35219.

193. Sturtz S, Bender R. Unsolved issues of mixed treatment comparison meta-analysis: network size and inconsistency. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 300-311.
194. Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Möller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force; 4. *Value Health* 2012; 15(6): 821-827.
195. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490\\_Search\\_Filters\\_for\\_Economic\\_Evaluations\\_mg\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf).
196. Arbeitsgruppe Versorgungsorientierung / Priorisierung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses. Modellprojekt: Verfahren zur verbesserten Versorgungsorientierung am Beispielthema Depression; Abschlussbericht [online]. 03.02.2011 [Zugriff: 19.09.2011]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3016/2011-02-17\\_Versorgungsorientierung\\_Bericht.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3016/2011-02-17_Versorgungsorientierung_Bericht.pdf).
197. Bundesversicherungsamt. Anlage zur Bekanntmachung Nr. 1/2012 bezüglich der Berechnungswerte gem. § 36 Abs. 3 Satz 2, § 37 Abs. 5 und § 40 Abs. 2 RSAV, die für die Berechnung der Zuweisungen ab Januar 2012 gelten [online]. 05.01.2011 [Zugriff: 06.03.2012]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_108/nn\\_1046746/DE/Risikostrukturausgleich/Bekanntmachungen\\_Gesundheitsfonds/Bekanntmachung\\_17\\_01-2011\\_Anlage.templateId=raw.property=publicationFile.xls/Bekanntmachung\\_17\\_01-2011\\_Anlage.xls](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_108/nn_1046746/DE/Risikostrukturausgleich/Bekanntmachungen_Gesundheitsfonds/Bekanntmachung_17_01-2011_Anlage.templateId=raw.property=publicationFile.xls/Bekanntmachung_17_01-2011_Anlage.xls).
198. Gandjour A, Telzerow A, Lauterbach KW. Costs and quality in the treatment of acute depression in primary care: a comparison between England, Germany and Switzerland. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(4): 201-208.
199. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan; Auftrag G09-01 [online]. 09.05.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_DWA\\_Berichtsplan\\_KNB\\_von\\_Venlafaxin\\_Duloxetin\\_Bupropion\\_und\\_Mirtazapin.pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_DWA_Berichtsplan_KNB_von_Venlafaxin_Duloxetin_Bupropion_und_Mirtazapin.pdf).
200. Perahia DG, Maina G, Thase ME, Spann ME, Wang F, Walker DJ et al. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 706-716.
201. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(1): 32-38.



202. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Åström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(4): 526-539.
203. Stolk P, Ten Berg MJ, Hemels ME, Einarson TR. Meta-analysis of placebo rates in major depressive disorder trials. *Ann Pharmacother* 2003; 37(12): 1891-1899.
204. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009; 118(1-3): 1-8.
205. Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(4): 464-472.
206. O'Regan C, Ghement I, Eyawo O, Guyatt GH, Mills JM. Incorporating multiple interventions in meta-analysis: an evaluation of the mixed treatment comparison with the adjusted indirect comparison. *Trials* 2009; 10: 86.
207. Hegerl U, Hautzinger M, Mergl R, Kohlen R, Schütze M, Scheunemann W et al. Effects of pharmacotherapy and psychotherapy in depressed primary-care patients: a randomized, controlled trial including a patients' choice arm. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(1): 31-44.
208. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
209. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Arbeitspapier Modellierung: Version 1.0* [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\\_Modellierung\\_v\\_1\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Modellierung_v_1_0.pdf).
210. Sobocki P, Ekman M, Ågren H, Runeson B, Jönsson B. The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract* 2006; 60(7): 791-798.
211. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten MJ et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices; budget impact analysis. *Value Health* 2007; 10(5): 336-347.
212. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Analytic Hierarchy Process (AHP): Pilotprojekt zur Erhebung von Patientenpräferenzen in der Indikation Depression; Arbeitspapier* [online]. 08.05.2013 [Zugriff: 10.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 163). URL: [https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier\\_Analytic-Hierarchy-Process\\_Pilotprojekt.pdf](https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Analytic-Hierarchy-Process_Pilotprojekt.pdf).
213. Saaty TL. Group decision making and the AHP. In: Golden BL, Wasil EA, Harker PT (Ed). *The analytic hierarchy process: applications and studies*. Berlin: Springer; 1989. S. 59-67.

214. Dolan JG, Isselhardt BJ Jr, Cappuccio JD. The Analytic Hierarchy Process in medical decision making: a tutorial. *Med Decis Making* 1989; 9(1): 40-50.
215. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
216. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
217. Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(1): 34-40.
218. Hewett K, Gee MD, Krishen A, Wunderlich HP, Le Clus A, Evoniuk G et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010; 24(8): 1209-1216.
219. Montejo AL, Perahia DG, Spann ME, Wang F, Walker DJ, Yang CR et al. Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder. *J Sex Med* 2010; 8(3): 773-782.
220. Fava M, Wiltse CG, Walker DJ, Brecht S, Chen A, Perahia DG. Predictors of relapse in a study of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 113(3): 263-271.
221. Dunlop BW, Li T, Kornstein SG, Friedman ES, Rothschild AJ, Pedersen R et al. Correlation between patient and clinician assessments of depression severity in the PREVENT study. *Psychiatry Res* 2010; 177(1-2): 177-183.
222. Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB et al. Erratum: "The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) study: outcomes from the acute and continuation phases" (*Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1371-1379). *Biol Psychiatry* 2008; 63(7): 721.
223. Kornstein SG, Kocsis JH, Ahmed S, Thase ME, Friedman ES, Dunlop BW et al. Assessing the efficacy of 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release 75-225 mg/day in patients with recurrent major depression: a secondary analysis of data from the PREVENT study. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(6): 357-363.
224. Scapicchio PL. Beyond remission: prevention of recurrences in long-term treatment of depression; first data from the PREVENT study [Italienisch]. *Italian Journal of Psychopathology* 2008; 14(1): 80-87.
225. Thase ME, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Kocsis JH, Trivedi MH, Ninan PT et al. Comparing venlafaxine extended release and fluoxetine for preventing the recurrence of major depression: results from the PREVENT study. *J Psychiatr Res* 2010; 45(3): 412-420.

226. Kok RM, Aartsen M, Nolen WA, Heeren T. The course of adverse effects of nortriptyline and venlafaxine in elderly patients with major depression. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(11): 2112-2117.
227. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(3): 113-119.
228. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, De Montigny C, Boucher N, Hébert C et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(7): 457-465.
229. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167(3): 281-288.
230. Hewett K, Chrzanowski W, Schmitz M, Savelle A, Milanova V, Gee MD et al. Eight-week, placebo-controlled, double-blind comparison of the antidepressant efficacy and tolerability of bupropion XR and venlafaxine XR. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2009; 23(5): 531-538.
231. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, Felgentreff R, Shrivastava RK, Gee MD et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010; 24(4): 521-529.
232. European Medicines Agency. Valdoxan: European public assessment report; public assessment report [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 04.08.2011]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000915/WC500046226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000915/WC500046226.pdf).
233. Pan YJ, Knapp M, McCrone P. Cost-effectiveness comparisons between antidepressant treatments in depression: evidence from database analyses and prospective studies. *J Affect Disord* 2012; 139(2): 113-125.
234. Barmer-GEK. GEK-Report ambulante ärztliche Versorgung 2007: Auswertung der GEK-Gesundheitsberichtserstattung; Schwerpunkt: ambulante Psychotherapie. St. Augustin: Asgard-Verlag; 2007. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; Band 59). URL: [http://www.lpk-bw.de/archiv/news2008/pdf/071130\\_gek\\_report\\_2007.pdf](http://www.lpk-bw.de/archiv/news2008/pdf/071130_gek_report_2007.pdf).
235. Boenisch S, Kocalevent RD, Matschinger H, Mergl R, Wimmer-Brunauer C, Tauscher M et al. Who receives depression-specific treatment? A secondary data-based analysis of outpatient care received by over 780,000 statutory health-insured individuals diagnosed with depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47(3): 475-486.
236. Schubert I, Ihle P, Köster I. Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. *Gesundheitswesen* 2010; 72(6): 316-322.

237. Bundesversicherungsamt. Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens: 02a Anlage 1; ICD Zuordnung und Gültigkeitskriterien JA2011 [Excel-Tabelle] [online]. 01.10.2010 [Zugriff: 17.11.2011]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_115/nn\\_1046668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung\\_Klassifikationssystem\\_2011,templateId=raw,property=publicationFile.zip/Festlegung\\_Klassifikationssystem\\_2011.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_115/nn_1046668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Klassifikationssystem_2011,templateId=raw,property=publicationFile.zip/Festlegung_Klassifikationssystem_2011.zip).

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Suchstrategien für die Nutzenbewertung

#### 1. BIOSIS

##### Suchoberfläche: Ovid

- BIOSIS Previews 1969 to 2010 Week 51

#	Searches
1	(depress* or mdd).ti,ab.
2	bupropion*.ti,ab,rn.
3	(mirtazapin* or ORG 3770).ti,ab,rn.
4	or/2-3
5	duloxetin*.ti,ab,rn.
6	venlafaxin*.ti,ab,rn.
7	(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* or serotonin norepinephrine uptake inhibitor* or snri* or ssnri*).ti,ab.
8	or/5-7
9	(random\$ or placebo\$).mp.
10	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).mp.
11	(clinic\$ adj6 (trial\$ or stud\$)).mp.
12	(cross over or crossover).mp.
13	clinical trial.cb.
14	or/9-13
15	and/1,4,14
16	limit 15 to yr="2009 -Current"
17	and/1,8,14
18	limit 17 to yr="2008 -Current"

#### 2. EMBASE

##### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 November 30

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [215] – High specificity strategy;

RCT: Lefebvre [216] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Depression/
2	Major Depression/
3	(depress* or mdd).ti,ab.
4	or/1-3
5	*Amfebutamone/
6	bupropion*.ti,ab,rn.
7	*Mirtazapine/
8	(mirtazapin* or ORG 3770).ti,ab,rn.
9	or/5-8
10	*Duloxetine/
11	duloxetin*.ti,ab,rn.
12	*Venlafaxine/
13	venlafaxin*.ti,ab,rn.
14	*Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor/
15	(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* or serotonin norepinephrine uptake inhibitor* or snri* or ssri*).ti,ab.
16	or/10-15
17	Serotonin Uptake Inhibitor/ae, dt
18	Antidepressant Agent/
19	(antidepress* or ssri*).ti,ab.
20	or/17-19
21	random*.tw.
22	placebo*.mp.
23	double-blind*.tw.
24	or/21-23
25	and/4,9,24
26	limit 25 to yr="2009 -Current"
27	and/4,16,24
28	limit 27 to yr="2008 -Current"
29	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
30	4 and (9 or 16 or 20) and 29
31	limit 30 to yr="2008 -Current"
32	or/26,28,31

### 3. MEDLINE

#### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to November Week 3 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 30, 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 17, 2010

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematic Review: Wong [215] – High specificity strategy;

RCT: Lefebvre [216] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision

#	Searches
1	exp Depressive Disorder/
2	Depression/dt
3	(depress* or mdd).ti,ab.
4	or/1-3
5	*Bupropion/
6	bupropion*.ti,ab,rn.
7	(mirtazapin* or ORG 3770).ti,ab,rn.
8	or/5-7
9	duloxetin*.ti,ab,rn.
10	venlafaxin*.ti,ab,rn.
11	(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* or serotonin norepinephrine uptake inhibitor* or snri* or ssnri*).ti,ab.
12	or/9-11
13	Serotonin Uptake Inhibitors/ad, tu
14	Antidepressive Agents/
15	(antidepress* or ssri*).ti,ab.
16	or/13-15
17	randomized controlled trial.pt.
18	controlled clinical trial.pt.
19	randomized.ab.
20	placebo.ab.
21	clinical trials as topic.sh.
22	randomly.ab.
23	trial.ti.

#	Searches
24	or/17-23
25	(animals not (humans and animals)).sh.
26	24 not 25
27	and/4,8,26
28	limit 27 to yr="2009 -Current"
29	and/4,12,26
30	limit 29 to yr="2008 -Current"
31	cochrane database of systematic reviews.jn.
32	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
33	meta analysis.pt.
34	or/31-33
35	4 and (8 or 12 or 16) and 34
36	limit 35 to yr="2008 -Current"
37	or/28,30,36

#### 4. PsycINFO

##### Suchoberfläche: Ovid

- PsycINFO 1806 to November Week 4 2010

Es wurde folgender Filter übernommen

RCT: Eady 2008 [217] – Best sensitivity

#	Searches
1	exp Major Depression/
2	exp "Depression (Emotion)"/
3	(depress* or mdd).ti,ab.
4	or/1-3
5	*Bupropion/
6	bupropion*.ti,ab.
7	(mirtazapin* or ORG 3770).ti,ab.
8	or/5-7
9	duloxetine*.ti,ab.
10	*Venlafaxine/
11	venlafaxin*.ti,ab.
12	*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors/



#	Searches
13	(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* or serotonin norepinephrine uptake inhibitor* or snri* or ssnri*).ti,ab.
14	or/9-13
15	control*.tw.
16	random*.tw.
17	exp Treatment/
18	or/15-17
19	and/4,8,18
20	limit 19 to yr="2009 -Current"
21	and/4,14,18
22	limit 21 to yr="2008 -Current"
23	or/20,22

## 5. PubMed

### Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#4	Search depress*[tiab] OR mdd[tiab]
#5	Search bupropion*[tiab]
#6	Search mirtazapin*[tiab] OR "ORG 3770"[tiab]
#7	Search #5 OR #6
#8	Search duloxetine*[tiab]
#9	Search venlafaxin*[tiab]
#10	Search "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*"[tiab] OR "serotonin norepinephrine uptake inhibitor*"[tiab] OR snri*[tiab] OR ssnri*[tiab]
#11	Search #8 OR #9 OR #10
#12	Search antidepress*[tiab] OR ssri*[tiab]
#13	Search randomized controlled trial[tiab] OR random*[tiab] OR placebo[tiab]
#14	Search #4 AND #7 AND #13 Limits: Publication Date from 2009 to 2010
#15	Search #4 AND #11 AND #13 Limits: Publication Date from 2008 to 2010
#16	Search search*[tiab] OR meta analysis[tiab] OR review[tiab]

Search	Most Recent Queries
#17	Search #4 AND (#7 OR #11 OR #12) AND #16 Limits: Publication Date from 2008 to 2010
#18	Search (#14 OR #15 OR #17) NOT medline[sb]

## 6. The Cochrane Library

### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 11, 2010
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4, 2010
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4, 2010
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4, 2010

#	Searches
1	MeSH descriptor Depressive Disorder explode all trees
2	MeSH descriptor Depression explode all trees
3	(depress* or mdd):ti,ab
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	MeSH descriptor Bupropion, this term only
6	bupropion*:ti,ab
7	(mirtazapin* or ORG 3770):ti,ab
8	(#5 OR #6 OR #7)
9	duloxetin*:ti,ab
10	venlafaxin*:ti,ab
11	(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* or serotonin norepinephrine uptake inhibitor* or snri* or ssnri*):ti,ab
12	(#9 OR #10 OR #11)
13	MeSH descriptor Serotonin Uptake Inhibitors, this term only
14	MeSH descriptor Antidepressive Agents, this term only
15	(antidepress* or ssri*):ti,ab
16	(#13 OR #14 OR #15)
17	(#4 AND #8), from 2009 to 2010
18	(#4 AND #12), from 2008 to 2010
19	(#4 AND ( #8 OR #12 OR #16 )), from 2008 to 2010
20	(#17 OR #18)

## A.2 – Suchstrategien für die Erstellung des Modellkonzepts

### 1. EMBASE

#### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 October 18

Es wurden folgende Filter übernommen:

Glanville [195] – Embase G und NHS Economic Evaluation Database

#	Searches
1	exp Antidepressant Agent/
2	(antidepress* or reuptake inhibitor* or uptake inhibitor* or receptor antagonist*).ti,ab.
3	or/1-2
4	(nsmri* or tricyclic* or tetracyclic* or tca* or amitriptylin* or clomipramin* or desipramin* or dosulepin* or dothiepin* or doxepin* or imipramin* or lofepramin* or maprotilin* or mianserin* or mirtazapin* or nortriptylin* or trimipramin* or opipramol* or amoxapin* or iprindol* or butriptylin* or dibenzepin* or dimetacrin* or melitracen* or noxiptilin* or pipofezin*).ti,ab.
5	exp Serotonin Uptake Inhibitor/
6	(ssri* or sri* or citalopram* or escitalopram* or fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin*).ti,ab.
7	or/5-6
8	exp Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor/
9	(snri* or ssnri* or venlafaxin* or duloxetin*).ti,ab.
10	or/8-9
11	exp Dopamine Uptake Inhibitor/
12	(dri* or dari* or bupropion*).ti,ab.
13	or/11-12
14	exp Monoamine Oxidase Inhibitor/
15	(oxidase inhibit* or mao inhibit* or monoaminoxidase inhibitor* or maoui* or moclobemid* or tranylcypromin*).ti,ab.
16	or/14-15
17	exp Noradrenalin Uptake Inhibitor/
18	(nri* or neri* or ari* or reboxetin* or viloxazin*).ti,ab.
19	or/17-18
20	(trazodon* or agomelatin* or nefazodon* or alaproclat* or etoperidon* or zimeldin*).ti,ab.
21	or/3-4,7,10,13,16,19-20

#	Searches
22	Depression/
23	Major Depression/
24	(depress* or mdd).ti,ab.
25	or/22-24
26	21 and 25
27	(cost adj effectiveness).ab.
28	(cost adj effectiveness).ti.
29	(life adj years).ab.
30	(life adj year).ab.
31	qaly.ab.
32	(cost or costs).ab. and Controlled Study/
33	(cost and costs).ab.
34	or/27-33
35	Health-Economics/
36	exp Economic-Evaluation/
37	exp Health-Care-Cost/
38	exp Pharmacoeconomics/
39	or/35-38
40	(econom\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.
41	(expenditure\$ not energy).ti,ab.
42	(value adj2 money).ti,ab.
43	budget\$.ti,ab.
44	or/40-43
45	or/39,44
46	(metabolic adj cost).ti,ab.
47	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.
48	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.
49	or/46-48
50	45 not 49
51	34 and 50
52	26 and 51
53	limit 52 to yr="2000 -Current"

**2. HEED****Suchoberfläche: Wiley**

#	Searches
1	AX=ssri*
2	AX=sri*
3	AX=citalopram*
4	AX=escitalopram*
5	AX=fluoxetin*
6	AX=fluvoxamin*
7	AX=paroxetin*
8	AX=sertralin*
9	CS=1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10	AX=snri*
11	AX=ssnri*
12	AX=venlafaxin*
13	AX=duloxetin*
14	CS=10 or 11 or 12 or 13
15	AX=dri*
16	AX=dari*
17	AX=bupropion*
18	CS=15 or 16 or 17
19	CS=9 or 14 or 18
20	AX=depress*
21	AX=mdd
22	CS=20 or 21
23	CS=19 and 22
24	JD=2000 or 2001 or 2002 or 2003 or 2004 or 2005 or 2006 or 2007 or 2008 or 2009 or 2010
25	CS=23 and 24

#	Searches
1	AX=antidepress*
2	AX=reuptake Inhibitor
3	AX=reuptake inhibitors
4	AX=uptake inhibitor

#	Searches
5	AX=uptake inhibitors
6	AX=receptor antagonist
7	AX=receptor antagonists
8	CS=1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9	AX=nsmri*
10	AX=tricyclic*
11	AX=tetracyclic*
12	AX=tca*
13	AX=amitriptylin*
14	AX=clomipramin*
15	AX=desipramin*
16	AX=dosulepin*
17	AX=dothiepin*
18	AX=doxepin*
19	AX=imipramin"
20	AX=lofepramin*
21	AX=maprotilin*
22	AX=mianserin*
23	AX=mirtazapin*
24	AX=nortriptylin*
25	AX=trimipramin*
26	AX=opipramol*
27	AX=amoxapin*
28	AX=iprindol*
29	AX=butriptylin*
30	AX=dibenzepin*
31	AX=dimetacrin*
32	AX=melitracen*
33	AX=noxiptilin*
34	AX=pipofezin*
35	CS=9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34
36	CS=8 or 35
37	AX=depress*
38	AX=mdd

#	Searches
39	CS=37 or 38
40	CS=36 and 39
41	JD=2000 or 2001 or 2002 or 2003 or 2004 or 2005 or 2006 or 2007 or 2008 or 2009 or 2010
42	CS=40 and 41

#	Searches
1	AX=oxidase inhibitor
2	AX=oxidase inhibitors
3	AX=oxidase inhibiting
4	AX=mao inhibitor
5	AX=mao inhibitors
6	AX=mao inhibiting
7	AX=monoaminoxidase inhibitor
8	AX=monoaminoxidase inhibitors
9	AX=maoi*
10	AX=moclobemid*
11	AX=tranylcypromin*
12	CS=1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	AX=depress*
14	AX=mdd
15	CS=13 or 14
16	CS=12 and 15
17	JD=2000 or 2001 or 2002 or 2003 or 2004 or 2005 or 2006 or 2007 or 2008 or 2009 or 2010
18	CS=16 and 17

#	Searches
1	AX=nri*
2	AX=neri*
3	AX=ari*
4	AX=reboxetin*
5	AX=viloxazin*
6	CS=1 or 2 or 3 or 4 or 5

#	Searches
7	AX=trazodon*
8	AX=agomelatin*
9	AX=nefazodon*
10	AX=alaproclat*
11	AX=etoperidon*
12	AX=zimeldin*
13	CS=7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14	CS=6 or 13
15	AX=depress*
16	AX=mdd
17	CS=15 or 16
18	CS=14 and 17
19	JD=2000 or 2001 or 2002 or 2003 or 2004 or 2005 or 2006 or 2007 or 2008 or 2009 or 2010
20	CS=18 and 19

### 3. MEDLINE

#### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1950 to October Week 1 2010
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations October 18, 2010
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 18, 2010

Es wurden folgender Filter übernommen:

Glanville [195] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	exp Antidepressive Agents/
2	(antidepress* or reuptake inhibitor* or uptake inhibitor* or receptor antagonist*).ti,ab,rn.
3	or/1-2
4	(nsmri* or tricyclic* or tetracyclic* or tea* or amitriptylin* or clomipramin* or desipramin* or dosulepin* or dothiepin* or doxepin* or imipramin* or lofepramin* or maprotilin* or mianserin* or mirtazapin* or nortriptylin* or trimipramin* or opipramol* or amoxapin* or iprindol* or butriptylin* or dibenzepin* or dimetacrin* or melitracen* or noxiptilin* or pipofezin*).ti,ab,rn.
5	exp Serotonin Uptake Inhibitors/



#	Searches
6	(ssri* or sri* or citalopram* or escitalopram* or fluoxetine* or fluvoxamin* or paroxetine* or sertraline*).ti,ab,rn.
7	(snri* or ssni* or venlafaxin* or duloxetine*).ti,ab,rn.
8	or/5-7
9	exp Dopamine Uptake Inhibitors/
10	(dri* or dari* or bupropion*).ti,ab,rn.
11	or/9-10
12	exp Monoamine Oxidase Inhibitors/
13	(oxidase inhibit* or mao inhibit* or monoaminoxidase inhibitor* or maoi* or moclobemid* or tranylcypromin*).ti,ab,rn.
14	or/12-13
15	exp Adrenergic Uptake Inhibitors/
16	(nri* or neri* or ari* or reboxetin* or viloxazin*).ti,ab,rn.
17	or/15-16
18	(trazodon* or agomelatin* or nefazodon* or alaproclat* or etoperidon* or zimeldin*).ti,ab,rn.
19	or/3-4,8,11,14,17-18
20	Depressive Disorder/
21	Depressive Disorder, Major/
22	(depress* or mdd).ti,ab.
23	or/20-22
24	19 and 23
25	(economic\$ or cost\$).ti.
26	Cost Benefit Analysis/
27	Treatment Outcome/ and ec.fs.
28	Animals/ not Humans/
29	letter.pt.
30	(25 or 26 or 27) not (28 or 29)
31	24 and 30
32	limit 31 to yr="2000 -Current"

#### 4. PubMed

##### Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search antidepress*[tiab] OR “reuptake inhibitor*”[tiab] OR “uptake inhibitor*”[tiab] OR “receptor antagonist*”[tiab]
#2	Search nsmri*[tiab] OR tricyclic*[tiab] OR tetracyclic*[tiab] OR tca*[tiab] OR amitriptylin*[tiab] OR clomipramin*[tiab] OR desipramin*[tiab] OR dosulepin*[tiab] OR dothiepin*[tiab] OR doxepin*[tiab] OR imipramin*[tiab] OR lofepramin*[tiab] OR maprotilin*[tiab] OR mianserin*[tiab] OR mirtazapin*[tiab] OR nortriptylin*[tiab] OR trimipramin*[tiab] OR opipramol*[tiab] OR amoxapin*[tiab] OR iprindol*[tiab] OR butriptylin*[tiab] OR dibenzepin*[tiab] OR dimetacrin*[tiab] OR melitracen*[tiab] OR noxiptilin*[tiab] OR pipofezin*[tiab]
#3	Search ssri*[tiab] OR sri*[tiab] OR citalopram*[tiab] OR escitalopram*[tiab] OR fluoxetine*[tiab] OR fluvoxamin*[tiab] OR paroxetin*[tiab] OR sertralin*[tiab]
#4	Search snri*[tiab] OR ssni*[tiab] OR venlafaxin*[tiab] OR duloxetin*[tiab]
#5	Search dri*[tiab] OR dari*[tiab] OR bupropion*[tiab]
#6	Search “oxidase inhibit*”[tiab] OR “mao inhibit*”[tiab] OR “monoaminoxidase inhibitor*”[tiab] OR maoi*[tiab] OR moclobemid*[tiab] OR tranlycypromin*[tiab]
#7	Search nri*[tiab] OR neri*[tiab] OR ari*[tiab] OR reboxetin*[tiab] OR viloxazin*[tiab]
#8	Search trazodon*[tiab] OR agomelatin*[tiab] OR nefazodon*[tiab] OR alaproclat*[tiab] OR etoperidon*[tiab] OR zimeldin*[tiab]
#9	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	Search depress*[tiab] OR mdd[tiab]
#11	Search #9 AND #10
#12	Search economic*[tiab]
#13	Search cost*[tiab]
#14	Search #11 AND (#12 OR #13)
#15	Search #14 not medline[sb]

## 5. The Cochrane Library

### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 10, 2010

#	Searches
1	MeSH descriptor Antidepressive Agents explode all trees
2	(antidepress* or reuptake inhibitor* or uptake inhibitor* or receptor antagonist*):ti,ab
3	(#1 OR #2)
4	(nsmri* or tricyclic* or tetracyclic* or tca* or amitriptylin* or clomipramin* or desipramin* or dosulepin* or dothiepin* or doxepin* or imipramin* or lofepramin* or maprotilin* or mianserin* or mirtazapin* or nortriptylin* or trimipramin* or opipramol* or amoxapin* or iprindol* or butriptylin* or dibenzepin* or dimetacrin* or melitracen* or noxiptilin* or pipofezin*):ti,ab
5	MeSH descriptor Serotonin Uptake Inhibitors explode all trees
6	(ssri* or sri* or citalopram* or escitalopram* or fluoxetin* or fluvoxamin* or paroxetin* or sertralin*):ti,ab
7	(snri* or ssnri* or venlafaxin* or duloxetin*):ti,ab
8	(#5 OR #6 OR #7)
9	MeSH descriptor Dopamine Uptake Inhibitors explode all trees
10	(dri* or dari* or bupropion*):ti,ab
11	(#9 OR #10)
12	MeSH descriptor Monoamine Oxidase Inhibitors explode all trees
13	(oxidase inhibit* or mao inhibit* or monoaminoxidase inhibitor* or maoi* or moclobemid* or tranylcypromin*):ti,ab
14	(#12 OR #13)
15	MeSH descriptor Adrenergic Uptake Inhibitors explode all trees
16	(nri* or neri* or ari* or reboxetin* or viloxazin*):ti,ab
17	(#15 OR #16)
18	(trazodon* or agomelatin* or nefazodon* or alaproclat* or etoperidon* or zimeldin*):ti,ab
19	(#3 OR #4 OR #8 OR #11 OR #14 OR #17 OR #18)
20	MeSH descriptor Depressive Disorder explode all trees
21	MeSH descriptor Depressive Disorder, Major explode all trees
22	(depress* or mdd):ti,ab
23	(#20 OR #21 OR #22)
24	(#19 AND #23), from 2000 to 2010

**Suchoberfläche: CRD**

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- NHS Economic Evaluations Database (Economic Evaluations)

#	Searches
1	MeSH Antidepressive Agents EXPLODE 1
2	antidepress* OR "reuptake inhibitor*" OR "uptake inhibitor*" OR "receptor antagonist*"
3	#1 OR #2
4	nsmri* OR tricyclic* OR tetracyclic* OR tca* OR amitriptylin* OR clomipramin* OR desipramin* OR dosulepin* OR dothiepin* OR doxepin* OR imipramin* OR lofepramin* OR maprotilin* OR mianserin* OR mirtazapin* OR nortriptylin* OR trimipramin* OR opipramol* OR amoxapin* OR iprindol* OR butriptylin* OR dibenzepin* OR dimetacrin* OR melitracen* OR noxiptilin* OR pipofezin*
5	MeSH Serotonin Uptake Inhibitors EXPLODE 1 2 3 4
6	ssri* OR sri* OR citalopram* OR escitalopram* OR fluoxetin* OR fluvoxamin* OR paroxetin* OR sertralin*
7	snri* OR ssri* OR venlafaxin* OR duloxetin*
8	#5 OR #6 OR #7
9	MeSH Dopamine Uptake Inhibitors EXPLODE 1 2 3 4
10	dri* OR dari* OR bupropion*
11	#9 OR #10
12	MeSH Monoamine Oxidase Inhibitors EXPLODE 1
13	"oxidase inhibit*" OR "mao inhibit*" OR "monoaminoxidase inhibitor*" OR maoi* OR moclobemid* OR tranylcypromin*
14	#12 OR #13
15	MeSH Adrenergic Uptake Inhibitors EXPLODE 1 2 3 4
16	nri* OR neri* OR ari* OR reboxetin* OR viloxazin*
17	#15 OR #16
18	trazodon* OR agomelatin* OR nefazodon* OR alaproclat* OR etoperidon* OR zimeldin*
19	#3 OR #4 OR #8 OR #11 OR #14 OR #17 OR #18
20	MeSH Depressive Disorder EXPLODE 1
21	MeSH Depressive Disorder, Major EXPLODE 1
22	depress* OR mdd
23	#20 OR #21 OR #22
24	#19 AND #23
25	#24 RESTRICT YR 2000 2010

### A.3 – Suchstrategien für die Kostenbewertung

#### 1. EMBASE

##### Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2011 March 30

#	Searches
1	Mental Disease/
2	Depression/
3	Major Depression/
4	(depress* or mental disorder*).ti,ab.
5	(costs or cost or economic*).ti,ab.
6	(1 or 2 or 3 or 4) and 5
7	(deutsch* or german*).ti,ab,ot,la,in.
8	exp Germany/
9	(7 or 8) and 6
10	limit 9 to yr="2005 -Current"

#### 2. HEED

##### Suchoberfläche: Wiley

#	Searches
1	AX=depress*
2	AX=mental disorder
3	AX=mental disorders
4	CS=1 or 2 or 3
5	AX=deutsch*
6	AX=german*
7	CS=5 or 6
8	CS=4 and 7
9	JD=2005 or 2006 or 2007 or 2008 or 2009 or 2010 or 2011
10	CS=8 and 9

### 3. MEDLINE

#### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to March Week 4 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 30, 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 30, 2011

#	Searches
1	Mental Disorders/ec
2	exp Depressive Disorder/
3	Depression/
4	(depress* or mental disorder*).ti,ab.
5	(costs or cost or economic*).ti,ab.
6	ec.fs.
7	(1 or 2 or 3) and (5 or 6)
8	4 and 5
9	7 or 8
10	(deutsch* or german*).ti,ab,ot,la,in.
11	exp Germany/
12	(10 or 11) and 9
13	limit 12 to yr="2005 -Current"

### 4. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search depress*[tiab] OR mental disorder*[tiab]
#2	Search costs[tiab] or cost[tiab] or economic[tiab]
#3	Search #1 AND #2
#4	Search deutsch* or german*
#5	Search #3 AND #4
#6	Search #5 not medline[sb]

## 5. The Cochrane Library

### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 3, 2011

#	Searches
1	(depress* or mental disorder*):ti,ab
2	(costs or cost or economic*):ti,ab
3	MeSH descriptor Depression explode all trees with qualifier: EC
4	MeSH descriptor Depressive Disorder explode all trees with qualifier: EC
5	MeSH descriptor Mental Disorders, this term only with qualifier: EC
6	(( #1 AND #2 ) OR #3 OR #4 OR #5)
7	MeSH descriptor Germany explode all trees
8	german* OR deutsch*
9	(#7 OR #8)
10	(#6 AND #9), from 2005 to 2011

### Suchoberfläche: CRD

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- NHS Economic Evaluations Database (Economic Evaluations)

#	Searches
1	MeSH Mental Disorders QUALIFIERS EC
2	MeSH Depressive Disorder QUALIFIERS EC EXPLODE 1
3	MeSH Depression QUALIFIERS EC EXPLODE 1
4	depress*
5	mental AND disorder*
6	costs OR cost OR economic*
7	#4 OR #5
8	#6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #8
10	MeSH Germany EXPLODE 1 2
11	german* OR deutsch*
12	#10 OR #11
13	#9 AND #12
14	#13 RESTRICT YR 2005 2011

## **Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**

### **B.1 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema – Nutzenbewertung**

#### **Nicht EAN1**

1. Gao CG, Wang G, Xu XF, Xie SP, Tan QR, Du B et al. Multi-center, randomized, and double-blind controlled clinical trial of duloxetine enteric capsule in treatment of depression [Chinesisch]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2008; 27(7): 481-485.

#### **Nicht EAN3**

1. Kelin K, Berk M, Spann M, Sagman D, Raskin J, Walker D et al. Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: post hoc analyses from a recurrence prevention study. Int J Clin Pract 2010; 64(6): 719-726.

2. Perahia DGS. Erratum: "Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial" (J Clin Psychiatry 2009; 70(5): 706-716). Journal of Clinical Psychiatry 2009; 70(12): 1729.

3. Perahia DGS, Maina G, Thase ME, Spann ME, Wang F, Walker DJ et al. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Psychiatry 2009; 70(5): 706-716.

#### **Nicht EAN4**

1. Brecht S, Desai D, Marechal ES, Santini AM, Podhorna J, Guelfi JD. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg and 120 mg daily in patients hospitalized for severe depression: a double-blind randomized trial. J Clin Psychiatry 21.09.2010 [Epub ahead of print].

2. Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL, Whitmyer VG, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM et al. A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. J Clin Psychiatry 2008; 69(9): 1383-1392.

#### **Nicht EAN6**

1. Escitalopram, sertraline more effective, better tolerated than other newer antidepressants. J Natl Med Assoc 2009; 101(7): 741-742.

2. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Möller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2009; 259(3): 172-185.

3. Brecht S, Kajdasz D, Ball S, Thase ME. Clinical impact of duloxetine treatment on sleep in patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2008; 23(6): 317-324.

4. Bulau B. Antidepressivum Agomelatin in Europa zugelassen: neue Option für die Behandlung depressiver Episoden. Neurologie und Rehabilitation 2009; 15(4): 270.



5. Calandra C, Terranova F, Loiacono P, Caudullo V, Russo RG, Luca M et al. Bupropion in the treatment of major depressive disorder: a comparison with paroxetine [Italienisch]. *Italian Journal of Psychopathology* 2010; 16(1): 128-133.
6. Demyttenaere K, Andersen HF, Reines EH. Impact of escitalopram treatment on Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire scores in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(5): 276-286.
7. Demyttenaere K, Jaspers L. Review: bupropion and SSRI-induced side effects. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2008; 22(7): 792-804.
8. Dodd S, Berk M. Duloxetine for major depressive disorder. *Med Today* 2008; 9(10): 65-66.
9. Dolder C, Nelson M, Stump A. Pharmacological and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs Aging* 2010; 27(8): 625-640.
10. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42(12): 1822-1831.
11. Dursun S. Initial effectiveness, partial remission, and full remission in depression: focus on long-term treatment with SNRIs. *CNS Spectr* 2008; 13(7 Suppl 11): 10-14.
12. Fishbain DA, Detke MJ, Wernicke J, Chappell AS, Kajdasz DK. The relationship between antidepressant and analgesic responses: findings from six placebo-controlled trials assessing the efficacy of duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(11): 3105-3115.
13. Fountoulakis KN, Möller HJ. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(3): 405-412.
14. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(1): 47-53.
15. Gaillard R. Comparative efficacy and acceptability of new-generation antidepressants: synthesis meta-analysis "Cipriani" [Französisch]. *Encephale* 2009; 35(5): 499-504.
16. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(3): 177-190.
17. Goodwin G. Agomelatine: superior antidepressant efficacy at each step of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(Suppl 1): 248.
18. Gourion D. Antidepressants and their onset of action: a major clinical, methodological and pronostical issue [Französisch]. *Encephale* 2008; 34(1): 73-81.

19. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Abarca JE, Herrera-Guzman D, Montelongo-Pedraza P, Padros Blazquez F et al. Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with major depressive disorder in recovery. *J Affect Disord* 2010; 123(1-3): 341-350.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Abschlussbericht; Auftrag A05-20A; Version 1.1 [online]. 18.08.2010 [Zugriff: 25.04.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 55). URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-20A\\_Abschlussbericht\\_SNRI\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Depressionen\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf).
21. IsHak WW, Davis M, Jeffrey J, Balayan K, Pechnick RN, Bagot K et al. The role of dopaminergic agents in improving quality of life in major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11(6): 503-508.
22. Kang EH, Lee IS, Chung SK, Lee SY, Kim EJ, Hong JP et al. Mirtazapine versus venlafaxine for the treatment of somatic symptoms associated with major depressive disorder: a randomized, open-labeled trial. *Psychiatry Res* 2009; 169(2): 118-123.
23. Karabulut V, Cengiz YC, Ozcelik B, Onem R, Tekin A, Tankaya O et al. Comparison of six antidepressants in terms of time to discontinuation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 3): S384-S385.
24. Kasper S, Hale A, Lemoine P. Superior efficacy results of agomelatine versus main current SSRI/SNRI antidepressants in a pooled-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 3): S412-S413.
25. Kasper S, Lemoine P. Comparative efficacy of the antidepressants agomelatine, venlafaxine and sertraline. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl 4): S331-S332.
26. Kasper S, Montgomery SA, Möller HJ, Van Oers HJJ, Jan Schutte A, Vrijland P et al. Longitudinal analysis of the suicidal behaviour risk in short-term placebo-controlled studies of mirtazapine in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11(1): 36-44.
27. Kennedy S. Symptom relief achieved at every stage of depression treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 3): S719.
28. Kennedy SH. Efficacy of agomelatine from treatment initiation to treatment completion. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl 4): S293.
29. Kennedy SH. Agomelatine antidepressant: advantages over sertraline and venlafaxine in clinical effectiveness. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 3): S419-S420.
30. Kennedy SH. More complete and sustained remission: the key to success in depression. *European Psychiatry* 2010; 25(Suppl 1): 1694.
31. Kennedy SH. The earlier the improvement of symptoms, the better the outcome of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(Suppl 1): 248.

32. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(1): 161-175.
33. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs* 2010; 24(6): 479-499.
34. Kilts CD, Wade AG, Andersen HF, Schlaepfer TE. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(6): 927-936.
35. Kornstein SG, Li D, Mao Y, Larsson S, Andersen HF, Papakostas GI. Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. *CNS Spectr* 2009; 14(6): 326-333.
36. Kusnick C. Nutzenbewertung der Antidepressiva: Venlafaxin und Duloxetin sind Placebo überlegen. *Dtsch Apoth Ztg* 2009; 149(35): 32-33.
37. Lam RW, Andersen HF, Wade AG. Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(4): 181-187.
38. Lin CH, Lin KS, Lin CY, Chen MC, Lane HY. Time to rehospitalization in patients with major depressive disorder taking venlafaxine or fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(1): 54-59.
39. Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(2): 177-188.
40. Montgomery SA, Möller H-J. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(3): 111-118.
41. Nelson JC. Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2010; 27(1): 12-18.
42. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63(4): 424-434.
43. Owen RT. Agomelatine: a novel pharmacological approach to treating depression. *Drugs Today* 2009; 45(8): 599-608.
44. Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008; 42(2): 134-140.

45. Petersen T, Perlis RH, Ticknor C, Lohr J, Solvason HB, O'Reardon JP et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of depression: relationship to most recent antidepressant trial. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41(1): 34-45.
46. Reid S, Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. *BMJ* 2010; 340(7749): 752-756.
47. Rouillon F. Early symptom relief for superior outcome of depression. *European Psychiatry* 2010; 25(Suppl 1): 1693.
48. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN et al. STAR\*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009; 23(8): 627-647.
49. Schmitt A, Volz HP, Wiedemann K, Fritze J, Loeschmann PA. Therapieeffekte durch Venlafaxin auf die Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei majorer Depression verschiedener Schweregrade. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2008; 13(5): 269-275.
50. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Möller HJ, Jiang Q, Ninan PT et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(6): 329-339.
51. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123(4): 247-265.
52. Serafini G, Pompili M, Del Casale A, Mancini M, Innamorati M, Lester D et al. Duloxetine versus venlafaxine in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Clin Ter* 2010; 161(4): 321-327.
53. Serretti A. Choosing the adequate SSRI: efficacy and tolerability are enough? *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13(Suppl 1): 250-251.
54. Spadone C. Severe forms of depression: the efficacy of escitalopram [Französisch]. *Encephale* 2009; 35(2): 152-159.
55. Szegedi A, Jansen WT, Van Willigenburg APP, Van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(3): 344-353.
56. Thase ME. Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy. *Psychopharmacol Bull* 2008; 41(2): 58-85.
57. Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, Van Oers HJJ, Schutte AJ, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25(4): 189-198.

58. Trivedi MH, Corey-Lisle PK, Guo Z, Lennox RD, Pikalov A, Kim E. Remission, response without remission, and nonresponse in major depressive disorder: impact on functioning. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(3): 133-138.
59. Van den Broek WW, Mulder PGH, Van Os E, Birkenhäger TK, Pluijms E, Bruijn JA. Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2009; 23(6): 708-713.
60. Wade A, Schlaepfer TE, Kilts CD. Treatment milestones predict symptom remission over 6-month treatment of patients with major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl 4): S293-S294.
61. Wade AG, Kilts CD, Schlaepfer TE. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(Suppl 4): S294.
62. Wade AG, Schlaepfer TE, Andersen HF, Kilts CD. Clinical milestones predict symptom remission over 6-month and choice of treatment of patients with major depressive disorder (MDD). *J Psychiatr Res* 2009; 43(5): 568-575.
63. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010; 24(1): 35-53.
64. Weinmann S, Becker T, Koesters M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs SSRI: meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196(4): 511-520.
65. Williams N, Simpson AN, Simpson K, Nahas Z. Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24(5): 401-408.
66. Xie F, Despiegel N, Danchenko N, Hansen K. Cost effectiveness analysis of escitalopram compared to venlafaxine and fluvoxamine in treatment of major depressive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2009; 13(1): 59-69.

#### **Nicht EAN8**

1. Dell'Osso B, Buoli M, Albano A, Bortolussi S, Benatti B, Balossi I et al. Duloxetine versus iv citalopram in partial/non responder depressed patients: a randomized placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 3): S408-S409.

#### **Nicht EAN12**

1. Chen ZX, Wang HQ, Jin WD. Selective serotonin reuptake inhibitor is more likely to induce sexual dysfunction than mirtazapine in treating depression [Chinesisch]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2008; 14(10): 896-899.
2. Spadone C. Efficacy of escitalopram and severity of depression: new data [Französisch]. *Encephale* 2009; 35(6): 577-585.

3. Zhou R, Xu WP, Wang L, Xu TJ, Hu SL, Yan G et al. The efficacy and safety of mirtazapine and fluoxetine for depression: a meta-analysis [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2010; 10(2): 196-202.

### **Nicht EAN13**

1. Asnis G, Tsai J, Mao Y. Fixed-dose comparison of escitalopram and duloxetine in severely depressed patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(Suppl 1): 189-190.

2. Bijl D. Agomelatine (Valdoxan), treatment for depression [Niederländisch]. *Geneesmiddelenbulletin* 2010; 44(4): 42-44.

3. Dharwadkar N, Gopold M, Samuhel M. Mirtazapine versus venlafaxine in the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(Suppl 1): 197-198.

4. Eli Lilly. A study in depression and associated painful physical symptoms [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.01.2011 [Zugriff: 21.02.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01070329>.

5. Griffith JM, Hasley JP, Severn DG. Measurement of pain and medication effect in a study of duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6): 1022.

6. Jureidini J, Mintzes B. Does venlafaxine maintenance therapy prevent depression recurrences or drug discontinuation reactions? *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5): 865-866.

7. Kreutzkamp B. Antidepressiva; Metaanalyse: klinisch relevante Wirksamkeit erst bei sehr schwerer Symptomatik. *Psychopharmakotherapie* 2010; 17(2): 99-100.

8. Lam RW. A sequenced pharmacotherapy for MDD in 2010. *J Affect Disord* 2010; 122(Suppl 1): S11-S12.

9. Martinez J, Trivedi M, Prakash A, Meyers A, Mallinckrodt C. What does remission look like in major depressive disorder? Comparisons of symptom resolution and functional impairment in remitters vs. non-remitters. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17(3): A102-A103.

10. Myers-Oakes TM, Thase ME, Meyers AL, Ahl J, Prakash A, Marangell LB. Duloxetine versus placebo in patients with major depressive disorder (MDD): assessment of energy and vitality in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 3): S425-S426.

11. Pankiewicz O, Jagodzinska K, Rys P, Lach K, Jarczewska D, Cel M et al. Clinical efficacy and safety of duloxetine in comparison with placebo in patients with major depressive disorder in Poland. *Value Health* 2009; 12(7): A351.

12. Usherwood T. Review: differences in efficacy and acceptability exist for 12 new-generation antidepressants for major depression. *Evid Based Med* 2009; 14(5): 147.

13. Usherwood T. ACP Journal Club; review: differences in efficacy and acceptability exist for 12 new-generation antidepressants for major depression. *Ann Intern Med* 2009; 151(2): JC1-JC10.

14. Zboralski K, Florkowski A, Talarowska M, Wysokinski A, Galecki P. Comparison of the effectiveness of trazodone and venlafaxine therapy in patients with diagnosed depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19(Suppl 2): S147-S148.

15. Zhang Y, Ksters M, Becker T. Venlafaxine for the treatment of depression: a meta-analysis of chinese trials. *European Psychiatry* 2010; 25(Suppl 1): 230.

## **B.2 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente – Erstellung des Modellkonzepts**

### **Nicht EGö1**

1. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9(2): 87-98.

### **Nicht EGö2**

1. Kim SYH, Holloway RG. Burdens and benefits of placebos in antidepressant clinical trials: a decision and cost-effectiveness analysis. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7): 1272-1276.

2. Smits KM, Smits LJM, Schouten JSAG, Peeters FPML, Prins MH. Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytic model. *Clin Ther* 2007; 29(4): 691-702.

3. Vos T, Corry J, Haby MM, Carter R, Andrews G. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(8): 683-692.

### **Nicht EGö3**

1. Bullock T. Of course antidepressants work and are they value for money? *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009; 13(Suppl 1): 12-13.

2. Clapham E, Berg J, Ekman M, Jonsson L. Economic evaluation of agomelatine for major depressive disorder in Sweden. *Value Health* 2009; 12(3): A176.

3. Despiegel N, Danchenko N, Maman K. Cost-effectiveness of escitalopram versus venlafaxine in second-line treatment of major depressive disorder (MDD) in Sweden. *Value Health* 2009; 12(3): A177.

4. Di Matteo S, Colombo GL. Budget impact analysis in the treatment of major depressive disorder in various italian regions: the role of venlafaxine. *Value Health* 2009; 12(7): A366.

5. Felix J, Almeida J, Varandas P. A discrete event simulation model in major depressive disorder: cost-effectiveness analysis of agomelatine. *Value Health* 2009; 12(7): A223.

6. Hemels MEH, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Erratum: "Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression" (*Ann Pharmacother* 2004; 38(6): 954-60). *Ann Pharmacother* 2004; 38(9): 1545.

7. Idrovo J, Rivas R, Zapata L. Cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depression in Mexico. *Value Health* 2009; 12(7): A487.

8. Soini EJ, Hallinen TA. Cost-utility of agomelatine, venlafaxine and placebo in the treatment of major depressive disorder (MDD) in Finland: economic modelling study using representative population data. *Value Health* 2009; 12(7): A359.

#### **Nicht EGö4**

1. Pharmacoeconomic data support the use of SSRIs in depression. *Drugs and Therapy Perspectives* 2002; 18(3): 23-26.
2. Using pharmacoeconomic data to compare antidepressant therapies. *Manag Care* 2001; 10(8 Suppl): 14-15.
3. Baca Baldomero E, Rubio-Terres C. Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of depression and anxiety: bibliographic review [Spanisch]. *Actas Esp Psiquiatr* 2006; 34(3): 193-201.
4. Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2005; 84(1): 1-13.
5. Croom KF, Plosker GL. Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(16): 1185-1209.
6. Croom KF, Plosker GL. Spotlight on the pharmacoeconomics of escitalopram in depression. *CNS Drugs* 2004; 18(7): 469-473.
7. Fantino B, Moore N, Verdoux H, Auray J-P. Cost-effectiveness of escitalopram vs. citalopram in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(2): 107-115.
8. Gandjour A, Telzerow A, Lauterbach KW. Costs and quality in the treatment of acute depression in primary care: a comparison between England, Germany and Switzerland. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(4): 201-208.
9. Hales RE, Hilty DM, Brunson GH. Cost savings with nefazodone in treating depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 1): 48-51.
10. Holm KJ, Jarvis B, Foster RH. Mirtazapine: a pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(5): 515-534.
11. Jones MT, Cockrum PC. A critical review of published economic modelling studies in depression. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(6): 555-583.
12. Kendrick T, Chatwin J, Dowrick C, Tylee A, Morriss R, Peveler R et al. Randomised controlled trial to determine the clinical effectiveness and cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors plus supportive care, versus supportive care alone, for mild to moderate depression with somatic symptoms in primary care: the THREAD (THREShold for AntiDepressant response) study. *Health Technol Assess* 2009; 13(22): 1-182.
13. Lancon C, Verpillat P, Annemans L, Despiegel N, Francois C. Escitalopram in major depressive disorder: clinical benefits and cost effectiveness versus citalopram. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2007; 11(1): 44-52.



14. Laux G. Cost-benefit analysis of newer versus older antidepressants: pharmacoeconomic studies comparing SSRIs/SNRIs with tricyclic antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(1): 1-5.
15. Llorca PM, Fernandez JL. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation. *Int J Clin Pract* 2007; 61(4): 702-710.
16. Morrow TJ. The pharmacoeconomics of venlafaxine in depression. *Am J Manag Care* 2001; 7(11 Suppl): S386-S392.
17. Olvey EL, Skrepnek GH. The cost-effectiveness of sertraline in the treatment of depression. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(14): 2497-2508.
18. Panzarino PJ Jr, Nash DB. Cost-effective treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Manag Care* 2001; 7(2): 173-184.
19. Pirraglia PA, Rosen AB, Hermann RC, Olchanski NV, Neumann P. Cost-utility analysis studies of depression management: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2004; 161(12): 2155-2162.
20. Sadri H, Mittmann N. A qualitative review of recent economic evaluations of escitalopram. *J Pharm Technol* 2007; 23(1): 35-40.
21. Stamm K, Reinhard I, Salize HJ. Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich: eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse. *Neuropsychiatr* 2010; 24(2): 99-107.
22. Sullivan PW, Valuck R, Brixner DI, Armstrong EP. A pharmacoeconomic model for making value-based decisions about serotonin reuptake inhibitors. *P T* 2005; 30(2): 96-101, 104-6.
23. Thornett A. Developing models for assessing the cost-effectiveness of antidepressants in primary care. *Primary Care Psychiatry* 2001; 7(2): 69-74.
24. Woods SW. Pharmacoeconomic studies of antidepressants: focus on venlafaxine. *Depress Anxiety* 2000; 12(Suppl 1): 102-109.

### **Nicht EGö5**

1. Frank L, Revicki DA, Sorensen SV, Shih YC. The economics of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a critical review. *CNS Drugs* 2001; 15(1): 59-83.

### **B.3 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente – Kostenbewertung**

#### **EK1**

1. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12(Suppl 1): 1-27.

2. Becker T, Kilian R. Psychiatric services for people with severe mental illness across western Europe: what can be generalized from current knowledge about differences in provision, costs and outcomes of mental health care? *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(Suppl 429): 9-16.
3. Kissling W. Das "Münchener Modell": Krankenkassen finanzieren Compliance-Programme. *PsychoNeuro* 2008; 34(9): 410-415.
4. Larisch A, Fisch V, Fritzsche K. Kosten-Nutzen-Aspekte psychosozialer Interventionen bei somatisierenden Patienten in der Hausarztpraxis. *Z Klin Psychol Psychother* 2005; 34(4): 282-290.
5. Melchinger H, Rossler W, Machleidt W. Ausgaben in der psychiatrischen Versorgung: ist die Verteilung der Ressourcen am Bedarf orientiert? *Nervenarzt* 2006; 77(1): 73-80.
6. Schwappach DLB. Die ökonomische Bedeutung psychischer Erkrankungen und ihrer Versorgung: ein blinder Fleck? *Neuropsychiatrie* 2007; 21(1): 18-28.

## **EK2**

1. Baumeister H, Harter M. The impact of comorbid mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Z Med Psychol* 2005; 14(4): 175-189.
2. Hegerl U. Core symposium "Suicide across Europe": the European Alliance Against Depression (EAAD); evidence base for cost-efficiency. *Eur Psychiatry* 2009; 24(Suppl 1): S66.
3. König HH, Friemel S. Gesundheitsökonomie psychischer Krankheiten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; 49(1): 46-56.
4. Kulp W, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. Cost-effectiveness of outpatient treatment in depressive patients with escitalopram in Germany. *Eur J Health Econ* 2005; 6(4): 317-321.
5. Kunze H. Personenbezogene Behandlung in psychiatrischen Kliniken und darüber hinaus: gute Praxis und Ökonomie verbinden. *Psychiatr Prax* 2007; 34(3): 150-153.
6. Melchinger H. Vertragsärztliche Versorgung psychisch Kranker: ungleiche Chancen für Patienten. *Z Allgemeinmed* 2009; 85(6): 247-253.
7. Petermann F, Rief W. Chronische Depression. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2009; 57(4): 233-234.
8. Roick C, König HH. Quo vadis? Gesundheitspolitische Entscheidungen und deren Konsequenzen für die Psychiatrie. *Psychiatr Prax* 2005; 32(3): 109-112.
9. Sartorius A, Henn FA. Erhaltungselektrokrampftherapie bei depressiven Störungen. *Nervenarzt* 2005; 76(11): 1363-1369.
10. Sartorius A, Henn FA. Erhaltungs-EKT. *Psychiatr Prax* 2005; 32(8): 408-411.

11. Schmitt A, Volz HP, Wiedemann K, Fritze J, Loeschmann PA. Therapieeffekte durch Venlafaxin auf die Arbeitsfähigkeit im Vergleich zu Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei majorer Depression verschiedener Schweregrade. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2008; 13(5): 269-275.
12. Schreckling S. Ausgaben in der psychiatrischen Versorgung. *Nervenarzt* 2006; 77(7): 856.
13. Seemann U, Kissling W. Volkskrankheit "Noncompliance": Ursachen, Folgen, Therapiemöglichkeiten. *PsychoNeuro* 2008; 34(9): 405-409.
14. Spiessl H. Depression: unerkannte Volkskrankheit Nr. 1? *Nervenheilkunde* 2006; 25(3): 166-169.
15. Spiessl H, Hubner-Liebermann B, Hajak G. Volkskrankheit Depression: Epidemiologie, Versorgungssituation, Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(1-2): 35-40.
16. Unger HP. Depression und Arbeitswelt. *Psychiatr Prax* 2007; 34(Suppl 3): S256-S260.
17. Weiss F, Vietor C, Hecke TL. Verwendung von Routinedaten zu Evaluationszwecken in Krankenkassen: die Evaluation des TK-Patientendialog. *Gesundheitswesen* 2010; 72(6): 371-378.
18. Winkler D, Pjrek E, Klein N, Kasper S. Escitalopram bei berufstätigen Menschen: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 2378 Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2006; 13(4): 142-146.

## **Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten zum Thema Nutzenbewertung**

1. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006117.
2. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD006117.
3. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006532.
4. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009; 23(5): 427-452.
5. Gartlehner G, Thaler K, Hansen RA, Gaynes BN. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32(12): 1159-1173.
6. Glue P, Donovan MR, Kolluri S, Emir B. Meta-analysis of relapse prevention antidepressant trials in depressive disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44(8): 697-705.
7. Leonard B, Taylor D. Escitalopram: translating molecular properties into clinical benefit; reviewing the evidence in major depression. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010; 24(8): 1143-1152.
8. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 2009; 31(5): 945-961.
9. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H et al. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD006114.
10. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43(9): 795-808.

## **Anhang D – Ergebnisse der Informationsbeschaffung und anschließenden Informationssynthese zur Aufbereitung der Daten für die MTC Meta-Analyse**

In diesem Abschnitt erfolgt die Darstellung der Aktualisierung der vorgeschalteten Nutzenbewertung. Zunächst werden die Ergebnisse der Informationsbeschaffung und der Studienpool dargestellt. Daran schließen sich für jeden Endpunkt die Ergebnisse aus den paarweisen Meta-Analysen an, die über die vorgeschalteten Nutzenbewertungen hinaus aufgrund neuer Daten oder projektspezifischer Aspekte berechnet wurden. Des Weiteren wird der Umgang mit gegebenenfalls auftretenden heterogenen Ergebnissen beschrieben. Der auf diesen Schritten basierende Studienpool mit Ergebnissen, die endpunktspezifisch ohne bedeutsame Heterogenität waren, bildete die Grundlage für die MTC Meta-Analysen (siehe Abschnitt 5.3).

### **D.1 – Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung**

#### **D.1.1 – Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche**

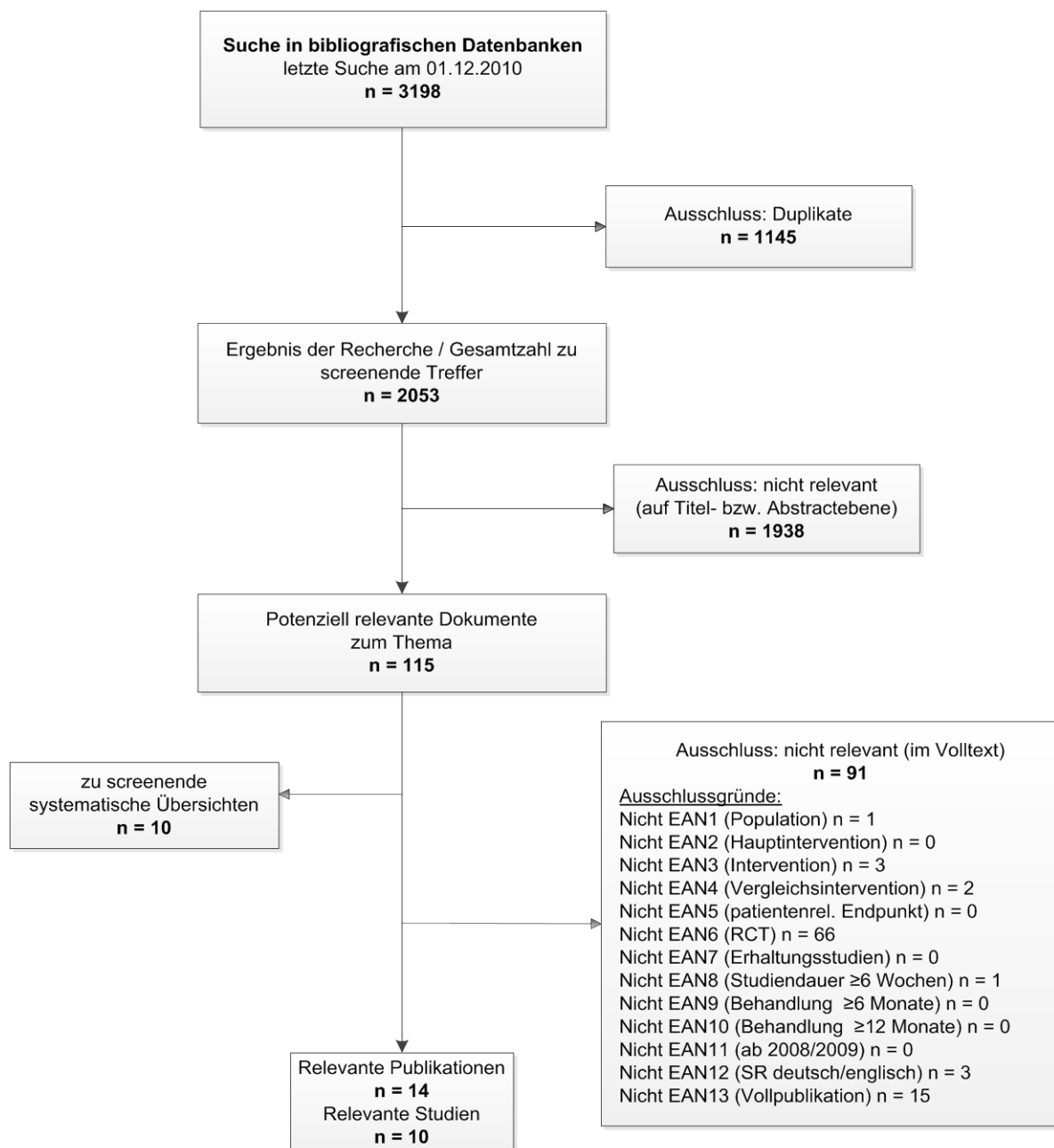
Abbildung 67 zeigt das Ergebnis der systematischen Aktualisierungsrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Einschlusskriterien aus Abschnitt 5.1.2.

Nach Ausschluss von 1145 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 2053 zu screenendem Treffern. 1938 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als sicher nicht themenrelevant ausgeschlossen.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 115 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. 91 Treffer wurden aufgrund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 10 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten / HTA-Berichte, die die geforderten Qualitätskriterien der systematischen Recherche (> 1 Datenbank durchsucht) sowie das Einschlusskriterium der zeitlichen Relevanz (Recherchezeitpunkt nach dem der vorgeschalteten Nutzenbewertungen) erfüllten. Die identifizierte Sekundärliteratur diente ausschließlich als Informationsquelle zur Identifizierung relevanter Primärstudien. Siehe zum Vorgehen der Studienelektion auch Abschnitt 5.1.3.4. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Sekundärpublikationen ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Eine Liste der 10 eingeschlossenen systematischen Übersichten / HTA-Berichte befindet sich in Anhang C.

Die verbliebenen 14 Publikationen zu 10 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diese Aktualisierungsrecherche definierten Kriterien zum Studieneinschluss. Bei den eingeschlossenen Publikationen handelte es sich um 8 Publikationen zu Venlafaxin, jeweils 2 Publikationen zu Duloxetin und Bupropion sowie eine Publikation zu Mirtazapin und eine mehrarmige Studie, die Venlafaxin, Bupropion und

Mirtazapin untersuchte. Die mehrarmige Studie (Blier 2010) berichtete Ergebnisse zu einer neuen Studie, die jedoch aufgrund projektspezifischer Kriterien für diese Untersuchung schließlich ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt D.2). Alle anderen Publikationen bezogen sich auf Studien, die bereits in die vorgeschalteten Nutzenbewertungen eingegangen waren, und somit handelte es sich hier nicht um neue Studien.



EAN: Einschlusskriterium für die Aktualisierung der Nutzenbewertung

Abbildung 67: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

### **Informationen aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen**

Aus den zugrunde liegenden vorgeschalteten Nutzenbewertungen [1,2] flossen Daten aus 109 Studien in die Nutzenbewertung im Rahmen dieses Berichts ein. Nähere Angaben zu der vollständigen Datengrundlage sind in Abschnitt D.2.3 zu finden.

Wie unter Abschnitt 5.1.1 beschrieben, wurde der relativ neue Wirkstoff Agomelatin als relevanter Vergleich für die Kosten-Nutzen-Bewertung eingestuft. Der für diese Substanz herangezogene EPAR der EMA stellte Daten zu 9 Studien, die Agomelatin mit Placebo und / oder aktiven Wirkstoffen verglichen, bereit. Diese Studien waren noch nicht in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen enthalten, da diese Vergleiche für diese nicht relevant gewesen waren. Details zum Studiendesign und -populationen der ergänzenden Studien finden sich in Abschnitt D.3.1.

### **Weitere Studien, Informationen aus dem Anhörungsverfahren**

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine weiteren relevanten Studien genannt. Im Anhörungsverfahren zum Vorbericht wurde eine weitere Studie identifiziert, die in der Würdigung berücksichtigt wurde (siehe Anhang E).

### **Herstellerunterlagen**

Es wurden über die bereits in die vorgeschalteten Nutzenbewertungen eingeflossenen Herstellerunterlagen hinaus keine weiteren Unterlagen von pharmazeutischen Unternehmen für dieses Projekt angefordert.

### **D.1.2 – Resultierender Studienpool aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung**

Der resultierende Studienpool ergab sich somit aus der systematischen Aktualisierungsrecherche und den weiteren Schritten der Informationsbeschaffung, die zusätzlich die Berücksichtigung des EPAR zu Agomelatin ermöglichten, wie in Abschnitt 5.1.1 beschrieben.

Anhand der vorgeschalteten Nutzenbewertungen wurde überprüft, ob die Publikationen zu bereits in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien tatsächlich neue Daten beitragen konnten. Siehe hierzu Tabelle 159, die den Studienpool zusammenfasst. Abschnitt D.2.1 enthält genaue Angaben, welche ergänzenden Daten in die Nutzenanalysen im Rahmen dieses Berichts eingeflossen sind. Insgesamt ergaben sich für eine Studie, die Mirtazapin-, Bupropion- und Venlafaxin-Kombinationen verglich (Blier 2010), für eine Studie mit Mirtazapin vs. SSRI/SNRI Vergleich (Blier 2009) sowie für 9 Agomelatinstudien (CL2-014, CL3-021, CL3-022, CL3-023, CL3-024, CL3-026, CL3-041, CL3-042, CL3-043) neue Daten.

### **Erweiterungsrecherche**

Eine systematische Erweiterungsrecherche war vorgesehen, wenn sich die Notwendigkeit für die Berechnung der indirekten Vergleiche ergeben hätte. Dies war nicht der Fall, da die

Netzwerke für die adjustierten indirekten Vergleiche verbunden waren (siehe auch Abschnitt 5.1.1 zum Vorgehen zur Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche).

Tabelle 159: Studienpool aus Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung

Vergleich (n) Studie / Quelle	Publikation <sup>a</sup>	Ergänzende Daten für Nutzenanalysen <sup>b</sup>	Zitate
<b>Publikationen aus der Aktualisierungsrecherche (n = 14)<sup>c</sup></b>			
<b>lediglich placebokontrolliert (n = 3)</b>			
Bupropion vs. Placebo			
AK130940	Hewett 2010	nein	[218]
Duloxetin vs. Placebo			
HMDI	Montejo 2010	nein	[219]
HMBC	Fava 2009	nein	[220]
<b>lediglich aktiv kontrolliert (n = 9)</b>			
Venlafaxin vs. SSRI/SNRI			
PREVENT	Dunlop 2010	nein	[221]
PREVENT	Keller 2008	nein	[222]
PREVENT	Kornstein 2008	nein	[223]
PREVENT	Scapicchio 2008	nein	[224]
PREVENT	Thase 2010	nein	[225]
Kok 2009	Kok 2009	nein	[226]
0600b-671-UK	Lenox-Smith 2008	nein	[227]
Mirtazapin vs. SSRI/SNRI			
E-1639	Blier 2009	ja	[228]
Mirtazapinkombination vs. Wirkstoffkombinationen			
Blier 2010	Blier 2010	ja	[229]
<b>placebo- und aktiv kontrolliert (n = 2)</b>			
Venlafaxin vs. Bupropion vs. Placebo			
WXL101497	Hewett 2009	nein	[230]
AK130939	Hewett 2010	nein	[231]
<b>weitere Datenquellen (n = 1)<sup>d</sup></b>			
<b>lediglich placebokontrolliert</b>			
Agomelatin vs. Placebo			
CL3-042	EMA 2009	ja	[232]
CL3-043	EMA 2009	ja	[232]
CL3-026	EMA 2009	ja	[232]
CL3-021	EMA 2009	ja	[232]
CL3-041	EMA 2009	ja	[232]

(Fortsetzung)



Tabelle 159: Studienpool aus Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung (Fortsetzung)

Vergleich (n) Studie / Quelle	Publikation <sup>a</sup>	Ergänzende Daten für Nutzenanalysen <sup>b</sup>	Zitate
<b>placebo- und aktiv kontrolliert</b>			
Agomelatin vs. Paroxetin/Fluoxetin vs. Placebo			
CL2-014	EMA 2009	ja	[232]
CL3-022	EMA 2009	ja	[232]
CL3-023	EMA 2009	ja	[232]
CL3-024	EMA 2009	ja	[232]
<b>Anzahl der Publikationen aus Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung insgesamt: 15</b>			
<p>a: Ein Überblick über die eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 11.1.</p> <p>b: Daten ergänzend zu den aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen extrahierten Daten oder aufgrund endpunktübergreifender Selektionskriterien. Im Einzelnen in Abschnitt D.2 erläutert.</p> <p>c: Von diesen Studien waren bereits 13 in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen enthalten.</p> <p>d: Der EPAR zu Agomelatin wurde gemäß Berichtsplan im Rahmen der weiteren Schritte der Informationsbeschaffung eingeschlossen. Siehe hierzu Abschnitt 5.1.1 und D.1.1 dieses Dokuments.</p> <p>EMA: European Medicines Agency, EPAR: European Public Assessment Report, n: Anzahl an Studien, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</p>			

## D.2 – Projektspezifische Aspekte zur Studienselektion für die Meta-Analysen

Sowohl Studien bzw. Publikationen, die durch die Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung identifiziert und eingeschlossen wurden, als auch Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen gingen in die vorliegende, ergänzende Nutzenbewertung ein. Im folgenden Abschnitt D.2.1 werden die endpunktübergreifenden Aspekte zum Einschluss von Studien aus der Aktualisierungsrecherche in die Meta-Analysen erläutert, die sich aus den Anforderungen der Kosten-Nutzen-Bewertung ergaben, Abschnitt D.2.2 beschreibt die projektspezifischen, endpunktübergreifenden Ausschlussgründe für Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen. Abschnitt D.2.3 stellt den gesamten Studienpool, der in die endpunktspezifischen Meta-Analysen einging, vor. Zuletzt zeigt Abschnitt D.2.4, welche Aspekte auf Endpunktebene zu Studienausschlüssen gemäß den Methoden zu Meta-Analysen (siehe Abschnitt 5.1.7.3) führen konnten.

### D.2.1 – Endpunktübergreifende Aspekte zur Berücksichtigung der durch die Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten Publikationen

Die folgenden Studien wurden aufgrund endpunktübergreifender Aspekte nicht in den finalen Studienpool für die Meta-Analysen aufgenommen. Die Ausschlussgründe waren wie folgt:

- Ausschluss von Studien, die Wirkstoffkombinationen und keine Einzelwirkstoffe untersuchten
  - Ausschluss Studienarm Mirtazapin+Paroxetin aus Blier 2009 / E-1639 sowie Studie Blier 2010: Kombinationen von Substanzen; nicht relevant für Kosten-Nutzen-Bewertung
- Ausschluss aufgrund von Studiendesign (Rerandomisierung bei Rückfallpräventionsstudien, Mindestbeobachtungszeitraum und maximaler Beobachtungszeitraum)
  - Ausschluss Thase 2011 / PREVENT: stellte nur den Vergleich Venlafaxin vs. Fluoxetin in den beiden Maintenance-Phasen der Studie dar, wobei die Fluoxetin-Gruppe lediglich ohne Rerandomisierung in Maintenance-Phase weitergeführt wurde
  - Ausschluss Kok 2007: die in dieser Publikation dargestellte Erhaltungsphase war nicht randomisiert

Ausschluss aufgrund nicht relevanter punktueller Datenpräsentation von Publikationen zu bereits eingeschlossenen Studien (zum Beispiel bei post-hoc Zusammenfassungen, Analysen aus Subsets oder Endpunkten, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen). Daher Ausschluss von:

- AK130939 / Hewett 2010.
- AK130940 / Hewett 2010
- Dunlop 2010
- Erratum von Keller 2008
- HMBC-Studie / Fava 2009
- Kornstein 2008
- Lenox-Smith 2008
- Montejo 2010
- Scapicchio 2008
- WXL101497 / Hewett 2009

#### **D.2.2 – Endpunktübergreifende Aspekte zur Selektion von Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen**

Die Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen gingen in den Studienpool gemäß Berichtsplan ein. Zur Studienselektion für die Nutzenbewertung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung wurden hierbei sowohl die oben genannten projektspezifischen Aspekte angewandt als auch die folgenden für die Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen relevanten Kriterien:

- Ausschluss aufgrund der untersuchten Studienpopulation (Abschnitt 6.1.1.1)
  - Ausschluss von 3 Bupropionstudien zur Winterdepression (WELL 100006, AK130930, AK130936).
  - Ausschluss von 2 Venlafaxinstudien (Corya 2006, 0600B-671-UK) und einer Mirtazapinstudie (003-900) mit therapieresistenten Patienten.
  - Ausschluss einer Mirtazapinstudie (Honig 2007) zur Behandlung der Depression nach akutem Herzinfarkt.
- Ausschluss aufgrund nicht relevanter Komparatoren
  - Ausschluss einer Moclobemidstudie (0600A1\_351\_GE\_CSR\_43127) und von 12 Reboxetinarmen aus Reboxetinstudien (013, 016, 017, 022, 032, 034, 043, 045, 049, 052, 091, Berlanga 2006) in Übereinstimmung mit dem Berichtsplan (aus Reboxetinstudien, die gleichzeitig aktiv und placebokontrolliert waren, wurde der Vergleich des aktiven Komparators mit Placebo in die vorliegende Bewertung eingeschlossen; dies betraf die Studien 014, 015, 046, 047, 050).

### **D.2.3 – Übersicht zum endpunktübergreifenden Studienpool für endpunktspezifische Meta-Analysen**

Tabelle 160 zeigt den Studienpool, der in die Nutzenbewertung im Rahmen dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nach Anwendung der unter D.2.1 und D.2.2 beschriebenen Kriterien eingegangen ist. Insgesamt gingen Informationen aus 118 Studien in diese Nutzenbewertung ein (zur Mirtazapinstudie E-1639 identifizierte die Aktualisierungsrecherche neue Daten, wodurch diese unten doppelt genannt wird). Aus diesem Studienpool wurden endpunktspezifische Studienpools erzeugt, auf deren Basis die adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher oder in Form von MTC Meta-Analysen gerechnet wurden. Die Ergebnisse werden separat per Endpunkt in Abschnitt 5.3 vorgestellt.

Tabelle 160: Endpunktübergreifender Studienpool

Quelle Prüfsubstanz	Studienanzahl
<b>vorgeschaltete Nutzenbewertungen</b>	<b>109</b>
Venlafaxin	57
Duloxetin	16
Venlafaxin-Duloxetin Direktvergleich	2
Mirtazapin	24
Venlafaxin-Mirtazapin Direktvergleich	1
Bupropion	2
Venlafaxin-Bupropion Direktvergleich	2
Placebo-Aktivvergleich aus 3-armigen Reboxetinstudien	5
<b>Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung</b>	<b>10</b>
Agomelatin (Studien berichtet in EPAR)	9
Mirtazapin <sup>a</sup>	1
a: Publikation aus Aktualisierungsrecherche zu Mirtazapin bezieht sich auf bereits eingeschlossene Studie in die vorgeschalteten Nutzenbewertungen. Daher ist diese Doppelnennung vom gesamten Studienpool abzuziehen. EPAR: European Public Assessment Report	

#### D.2.4 – Endpunktspezifische Aspekte zur Berücksichtigung von Studien für die Meta-Analysen

Auf Endpunktebene konnte es aus biometrischen Gründen zu einer weiteren Nichtberücksichtigung von Studien kommen (siehe hierzu auch Abschnitt 5.1.7). Diese biometrischen Gründe umfassten:

- relevanter Endpunkt wurde nicht berichtet oder war nicht berechenbar
- Studien konnten nicht gepoolt werden (zum Beispiel wegen Heterogenität)
- Inkonsistenz in der MTC Meta-Analyse

Die Situationen, bei denen biometrische Gründe zum Ausschluss von Studien aus den endpunktspezifischen Studienpools führten, werden bei den jeweiligen Endpunkten in Abschnitt 5.1.4 jeweils erläutert.

#### D.3 – Charakteristika der Studien

Die nachfolgenden Abschnitte zu Studiencharakteristika beziehen sich auf die ergänzenden Studien, die aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung stammen und nach Anwendung projektspezifischer Aspekte in den endpunktübergreifenden Studienpool der Nutzenbewertung eingeschlossen wurden (insgesamt 10 Studien, wie Tabelle 160 zu entnehmen).

Die Abschnitte enthalten ebenfalls detaillierte Verweise zu den Abschlussberichten der vorgeschalteten Nutzenbewertungen, in denen die entsprechenden Informationen für die weiteren 109 Studien des Gesamtstudienpools berichtet wurden.

### **D.3.1 – Studiendesign und Studienpopulationen**

#### **Studiendesign und Studienpopulationen der ergänzenden Studien**

Tabelle 161 fasst Studiencharakteristika zu Design und Patientenkollektiv zusammen. Die 3-armige Studie E-1639 (Blier 2009) war eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Akutstudie zum Vergleich Mirtazapin vs. Paroxetin, die über einen Beobachtungszeitraum von 6 Wochen lief. Diese Studie war bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung enthalten, die vorliegende Publikation von Blier 2009 berichtete allerdings zusätzliche Remissionsdaten und wurde daher zur Aktualisierung der Analysen herangezogen.

Der EPAR zu Agomelatin berichtete Daten zu 9 relevanten Studien. Insgesamt zählten 7 zu den Akutstudien, von denen 3 lediglich placebokontrolliert (CL3-042, CL3-043, CL3-026) und 4 Studien sowohl placebo- als auch aktiv kontrolliert waren (CL2-014, CL3-022, CL3-023, CL3-024). Der aktive Komparator war bei 2 Studien Fluoxetin, bei den anderen 2 Studien Paroxetin. Eine Akutstudie bezog sich auf eine ausschließlich ältere Population (CL3-026). Die Beobachtungsdauer betrug 6 bzw. 8 Wochen. Des Weiteren beinhaltete der EPAR 2 Rückfallpräventionsstudien (CL3-021, CL3-041). Diese waren placebokontrolliert und hatten Beobachtungszeiträume von 24 und 26 Wochen.

Die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 162 zusammengefasst. Die Einschlusskriterien stimmten weitgehend mit der Studiengesamtheit aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen überein. Alle Studien schlossen erwachsene Patienten mit einer Major Depression ein. Für die Rückfallpräventionsstudien war hierbei explizit eine Rezidiv-erkrankung gefordert. Die Datenverfügbarkeit zu Ausschlusskriterien im EPAR war limitiert, weshalb ein Vergleich mit zum Beispiel den vorgeschalteten Nutzenbewertungen nicht möglich war. Die Dosierungen der betrachteten Substanzen (Agomelatin, Mirtazapin, Fluoxetin, Paroxetin) waren innerhalb der in Deutschland geltenden Zulassung. Lediglich für eine Studie wurden 2 unterdosierte Studienarme mit Agomelatin ausgeschlossen (CL2-014). Siehe hierzu Tabelle 161, die eine Übersicht der eingeschlossenen Studien enthält.

Tabelle 163 zeigt die verfügbaren Daten zur Charakterisierung der Studienpopulation. Zu den Studien mit Agomelatin fehlten die Angaben weitgehend. Aufgrund der Einschlusskriterien der Studien kann aber davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation mit denen der vorgeschalteten Nutzenbewertung vergleichbar waren. Die Anteile an Studienabbrechern waren mit denen der vorgeschalteten Nutzenbewertung vergleichbar.

Tabelle 161: Eingeschlossene Studien (Ergänzung der Nutzenbewertung): Übersicht

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Akutstudien</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-042	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 25-50 mg 2. Placebo	6 Wochen	Gesamtzahl: 238 118 (Agomelatin) 120 (Placebo)	multizentrisch, Zeitraum: n. g.	<b>primär:</b> HAMD (mittlere Änderung) <b>sekundär:</b> HAMD (Ansprechen, Remission), unerwünschte Ereignisse
CL3-043	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 25-50 mg 2. Placebo	6 Wochen	Gesamtzahl: 212 107 (Agomelatin) 105 (Placebo)	multizentrisch, Zeitraum: n. g.	<b>primär:</b> HAMD (mittlere Änderung) <b>sekundär:</b> HAMD (Ansprechen, Remission), unerwünschte Ereignisse
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>					
CL2-014	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 1 mg <sup>b</sup> 2. Agomelatin 5 mg <sup>b</sup> 3. Agomelatin 25 mg 4. Paroxetin 20 mg 5. Placebo	8 Wochen	Gesamtzahl: 711 141 (Agomelatin 1 mg) 147 (Agomelatin 5 mg) 137 (Agomelatin 25 mg) 147 (Paroxetin) 139 (Placebo)	n. g.	<b>primär:</b> HAMD-17 (mittlere Änderung, Ansprechen) <b>sekundär:</b> MADRS, CGI (Ansprechen), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 161: Eingeschlossene Studien (Ergänzung der Nutzenbewertung): Übersicht (Fortsetzung)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
CL3-022	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 25 mg 2. Fluoxetin 20 mg 3. Placebo	6 Wochen	Gesamtzahl: 419 133 (Agomelatin) 137 (Fluoxetin) 149 (Placebo)	74 Zentren, Frankreich, Zeitraum: n. g.	<b>primär:</b> HAMD (mittlere Änderung) <b>sekundär:</b> HAMD (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI, unerwünschte Ereignisse,
CL3-023	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 25 mg 2. Paroxetin 20 mg 3. Placebo	6 Wochen	Gesamtzahl: 417 142 (Agomelatin) 138 (Paroxetin) 137 (Placebo)	45 Zentren in 10 Ländern, Zeitraum: n. g.	<b>primär:</b> HAMD (mittlere Änderung) <b>sekundär:</b> HAMD (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI, unerwünschte Ereignisse
CL3-024	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 25 mg 2. Agomelatin 50 mg 3. Fluoxetin 20 mg 4. Placebo	6 Wochen	Gesamtzahl: 607 150 (Agomelatin 25 mg) 151 (Agomelatin 50 mg) 148 (Fluoxetin) 158 (Placebo)	75 Zentren in 7 Ländern, Zeitraum: n. g.	<b>primär:</b> HAMD (mittlere Änderung) <b>sekundär:</b> HAMD (Ansprechen, Remission), MADRS, CGI, unerwünschte Ereignisse
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>					
E-1639 <sup>c</sup>	<i>RCT, doppelblind, parallel</i> 1. Mirtazapin 30-45 mg 2. Paroxetin 20-30 mg 3. Mirtazapin-Paroxetin- Kombination 20/30 mg <sup>d</sup>	<i>6 Wochen</i>	<i>Gesamtzahl: 62</i> <i>21 (Mirtazapin)</i> <i>21 (Paroxetin)</i> <i>20 (Kombination)</i>	<i>monozentrisch</i> <i>Kanada</i> <i>Zeitraum: Apr.</i> <i>1998 bis Jan. 2000</i>	<b>primär:</b> <i>SCL-90, Depressionsskala</i> <i>(mittlere Änderung nach 14 Tagen)</i> <b>sekundär:</b> <i>HAMD-17 (mittlere</i> <i>Änderung, Ansprechen), MADRS</i> <i>(mittlere Änderung, Remission,</i> <i>Ansprechen), CGI, unerwünschte</i> <i>Ereignisse</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 161: Eingeschlossene Studien (Ergänzung der Nutzenbewertung): Übersicht (Fortsetzung)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-026	RCT, doppelblind, parallel 1. Agomelatin 25 mg 2. Placebo	6 Wochen	Gesamtzahl: 218 109 (Agomelatin) 109 (Placebo)	n. g.	<b>primär:</b> MADRS (mittlere Änderung) <b>sekundär:</b> MADRS (Ansprechen, Remission), HAMD (Änderung), CGI, unerwünschte Ereignisse
<b>Rückfallprävention</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-021	RCT, doppelblind, parallel – Akutphase, 8 W, offen (Agomelatin 25 mg), einarmig <sup>c</sup> – Erhaltungsphase, 26 W, randomisiert, doppelblind, parallel Erhaltungsphase: 1. Agomelatin 25 mg 2. Placebo	26 Wochen Doppelblindphase	Gesamtzahl: 367 187 (Agomelatin) 180 (Placebo)	92 Zentren in Deutschland, Frankreich, Spanien, September 1999–Juni 2002	<b>primär:</b> HAMD (Zeit bis Rückfall) <b>sekundär:</b> HAMD (mittlere Änderung), CGI, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



Tabelle 161: Eingeschlossene Studien (Ergänzung der Nutzenbewertung): Übersicht (Fortsetzung)

Studie (Bezeichnung)	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
CL3-041	RCT, doppelblind, parallel – Akutphase, 8-10 W, offen (Agomelatin 25-50 mg), einarmig <sup>c</sup> – Erhaltungsphase, 24 W, randomisiert, doppelblind, parallel Erhaltungsphase: 1. Agomelatin 25-50 mg 2. Placebo	24 Wochen	Gesamtzahl: 339 165 (Agomelatin) 174 (Placebo)	56 Zentren in Australien, Finnland, Frankreich, Südafrika, Großbritannien, Februar 2005– Februar 2007	<b>primär:</b> Rückfall (Zeit bis Rückfall) <b>sekundär:</b> CGI, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Hierbei wurde die dargestellte Operationalisierung der Depressionsskalen auf Remission, mittlere Änderung, Rückfall, Rezidiv und Verschlechterung; weitere Angaben zum Teil auf Symptomkomplexe begrenzt. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Studienarme, -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung.</p> <p>c: Studienarme / -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da nicht den Ein- / Ausschlusskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend.</p> <p>d: Studienarme / -phasen in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da kein relevanter Komparator im Rahmen der Nutzenbewertung.</p> <p>e: gerade formatierte Angaben der Publikation Blier 2009 [228] entnommen, kursive Angaben waren bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung enthalten</p> <p>CGI: Clinical Global Impression Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt, RCT: Randomised Controlled Trial, SCL-90: Symptom-Checkliste 90, W: Wochen</p>					

Tabelle 162: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie (Bezeichnung)	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>b</sup>
<b>Akutstudien</b>			
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>			
CL3-042	ambulant / stationär, Alter 18-65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, HAMD $\geq$ 22	n. g.	1. Agomelatin 25-50 mg / 50-100 % 2. Placebo
CL3-043	ambulant / stationär, Alter 18-65 Diagnose: MDD nach DSM-IV, HAMD $\geq$ 22	n. g.	1. Agomelatin 25-50 mg / 50-100 % 2. Placebo
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>			
CL2-014	Alter 18-65 Diagnose: MDD nach DSM-IV oder bipolare Störung (Ersterkrankung oder Rezidiv), HAMD-17 $\geq$ 4 bei Screening und $\geq$ 22 bei Baseline, CGI $\geq$ 4 bei Baseline, Verbesserung < 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	n. g.	1. Agomelatin 25 mg / 50 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 % 3. Placebo
CL3-022	ambulant / stationär, Alter 18-59 Diagnose: MDD nach DSM-IV (Ersterkrankung oder Rezidiv), HAMD-17 $\geq$ 22 und CGI $\geq$ 4 bei Screening, Verbesserung < 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	n. g.	1. Agomelatin 25 mg / 50 % 2. Fluoxetin 20 mg / 25 % 3. Placebo
CL3-023	ambulant / stationär, Alter 18-59 Diagnose: MDD nach DSM-IV (Ersterkrankung oder Rezidiv), HAMD-17 $\geq$ 22 und CGI $\geq$ 4 bei Screening, Verbesserung < 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	n. g.	1. Agomelatin 25 mg / 50 % 2. Paroxetin 20 mg / 40 % 3. Placebo
CL3-024	ambulant / stationär, Alter 18-59 Diagnose: MDD nach DSM-IV (Ersterkrankung oder Rezidiv), HAMD-17 $\geq$ 22 und CGI $\geq$ 4 bei Screening, Verbesserung < 20 % auf HAMD zwischen Screening und Studienbeginn.	n. g.	1. Agomelatin 25 mg / 50 % 2. Agomelatin 50 mg / 100 % 3. Fluoxetin 20 mg / 25 % 4. Placebo

(Fortsetzung)

Tabelle 162: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie (Ergänzung der Nutzenbewertung) (Fortsetzung)

Studie (Bezeichnung)	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>b</sup>
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>			
E-1639 <sup>c</sup>	Alter 18-65 Jahre Diagnose: MDD nach DSM-IV (Ersterkrankung oder Rezidiv), HAMD-17 $\geq$ 18 bei Screening und Studienbeginn	Schizophrenie, depressive Störung NOS, bipolare Störung, Demenz, erhöhtes Suizidrisiko, Substanzmissbrauch, Screening-Responder ( $\geq$ 25 % Verbesserung HAMD-17), Paroxetin Non-Responder in der Indexepisode	1. Mirtazapin 30-45 mg / 67-100 % 2. Paroxetin 20-30 mg / 40-60 %
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>			
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>			
CL3-26	ambulant / stationär, Alter $\geq$ 60 Diagnose: MDD nach DSM-IV (Ersterkrankung oder Rezidiv), MADRS $\geq$ 24	n. g.	1. Agomelatin 25 mg / 50 % 2. Placebo
<b>Rückfallprävention</b>			
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>			
CL3-021	ambulant / stationär, Alter: n. g. Diagnose: rezidivierende MDD nach DSM-IV	n. g.	1. Agomelatin 25 mg / 50 % 2. Placebo
CL3-041	ambulant, Alter: n. g. Diagnose: rezidivierende MDD nach DSM-IV, HAMD-17 $\geq$ 22 (die Items 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 13 mussten $\geq$ 55 % des Gesamtscores ausmachen), CGI-S $\geq$ 4 und HADS $\geq$ 11	n. g.	1. Agomelatin 25-50 mg / 50-100 % 2. Placebo
<p>a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptombdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.</p> <p>b: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: relevante Fachinformationen).</p> <p>c: gerade formatierte Angaben der Publikation Blier 2009 [228] entnommen, kursive Angaben waren bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung enthalten</p> <p>CGI: Clinical Global Impression Scale, DSM-IV: Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, k. A.: keine Angabe, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MDD: Major Depressive Disorder, n. g.: nicht genannt, NOS: anderweitig nicht spezifiziert.</p>			

Tabelle 163: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Kontrolle Studie	N	Alter [Jahre] <sup>a</sup> (SD)	Geschlecht w [%]	HAMD-17 zu Studienbeginn <sup>a</sup> (SD)	MADRS zu Studienbeginn <sup>a</sup> (SD)	Studien- abbrecher n (%)
<b>Akutstudien</b>						
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>						
CL3-042						
Agomelatin 25-50 mg	118	n. g.	n. g.	n. g.	nicht verwendet	17 (14)
Placebo	120	n. g.	n. g.	n. g.		18 (15)
CL3-043						
Agomelatin 25-50 mg	107	n. g.	65	n. g.	nicht verwendet	7 (7)
Placebo	105	n. g.	55	n. g.		12 (11)
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>						
CL2-014						
Agomelatin 25 mg	137	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Paroxetin 20 mg	147	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	139	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
CL3-022						
Agomelatin 25 mg	133	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	22 (17) <sup>b</sup>
Fluoxetin 20 mg	137	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	19 (14) <sup>b</sup>
Placebo	149	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	40 (27) <sup>b</sup>
CL3-023						
Agomelatin 25 mg	142	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	22 (15) <sup>b</sup>
Paroxetin 20 mg	138	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	21 (15) <sup>b</sup>
Placebo	137	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	22 (16) <sup>b</sup>
CL3-024						
Agomelatin 25 mg	150	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Agomelatin 50 mg	151	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20 mg	148	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	158	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>						
E-1639 <sup>c</sup>						
Mirtazapin	21	45,9 (9,1)	6 (28,6)	23,5 (4,5)	32,0 (6,4) <sup>d,e</sup>	0 (0) <sup>f</sup>
Paroxetin	21	39,7 (11,8)	10 (47,6)	23,9 (3,0)	32,3 (5,9) <sup>d,e</sup>	3 (14,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 163: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ergänzung der Nutzenbewertung)  
(Fortsetzung)

Kontrolle Studie	N	Alter [Jahre] <sup>a</sup> (SD)	Geschlecht w [%]	HAMD-17 zu Studienbeginn <sup>a</sup> (SD)	MADRS zu Studienbeginn <sup>a</sup> (SD)	Studien- abbrecher n (%)
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>						
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>						
CL3-026						
Agomelatin 25 mg	109	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	109	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
<b>Rückfallprävention</b>						
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>						
CL3-021						
Agomelatin 25 mg	187	n. g.	n. g.	n. g.	nicht verwendet	63 (34) <sup>b</sup>
Placebo	180	n. g.	n. g.	n. g.		64 (36) <sup>b</sup>
CL3-041						
Agomelatin 25 mg	165	n. g.	n. g.	n. g.	nicht verwendet	50 (30) <sup>b</sup>
Placebo	174	n. g.	n. g.	n. g.		83 (48) <sup>b</sup>
a: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung b: Prozente selbst berechnet c: gerade formatierte Angaben der Publikation Blier 2009 [228] entnommen, kursive Angaben waren bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung enthalten d: Angaben zu MADRS beziehen sich auf andere Patientenzahlen: 21 / 19 / 21 (aus Publikation Blier 2009 [228]) e: Streuungsmaß in Publikation Blier 2009 [228] als Standardfehler bezeichnet. Das erscheint aber aufgrund der angegebenen Spannweite unplausibel und wird hier als Standardabweichung angenommen. f: widersprüchliche Angaben im Bericht: an anderer Stelle 1 Therapieabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse im Mirtazapinarm HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, N: Zahl der randomisierten Patienten, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, n. g.: nicht genannt, w: weiblich						

### Studiendesign und Studienpopulationen der Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen

Alle in die vorgeschalteten Nutzenbewertungen eingeschlossenen Studien waren doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Studien. Tabelle 164 enthält Verweise auf die Abschnitte in den Berichten zu vorgeschalteten Nutzenbewertungen, welche Studiendesigns und -populationen betreffen. Die Akutstudien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen hatten zumeist einen Beobachtungszeitraum von 6 oder 8 Wochen. Während die eingeschlossenen Rückfallpräventionsstudien Studiendauern zwischen 26 und 40 Wochen hatten, liefen die Rezidivprophylaxestudien über 52 Wochen. Die Maximaldosierungen der untersuchten Wirkstoffe in den RCTs lagen gemäß den Methoden des IQWiG innerhalb der in Deutschland zugelassenen Höchstdosierung für den jeweiligen Versorgungskontext der Studie.

Tabelle 164: Studiendesign und -populationen (vorgeschaltete Nutzenbewertungen)

<b>Substanz / Vergleich</b>	<b>Abschlussbericht</b>	<b>Abschnitt</b>	<b>Seite</b>
Duloxetin	A05-20A [2]	5.2.1.1	55
Venlafaxin	A05-20A [2]	5.3.1.1	235
Venlafaxin / Duloxetin	A05-20A [2]	5.4.1.1	568
Reboxetin <sup>a</sup>	A05-20C [1]	5.2.1.1	66
Mirtazapin	A05-20C [1]	5.2.1.2	81
Bupropion	A05-20C [1]	5.2.1.3	101

a: Reboxetin ist hier aufgeführt, da die Placebo / Aktivsubstanzvergleiche bei mehrarmigen Reboxetinstudien mit in die Meta-Analysen aufgenommen wurden.

### D.3.2 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effekts aus einer Studie ableiten lässt, wurde das Verzerrungspotenzial der in den Studien berichteten Ergebnisse bewertet.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Der vollständige Ansatz der verkürzten Informationsbewertung von Primärstudien ist in Abschnitt 5.1.4 dargestellt. Wie dort beschrieben gewährleistet ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene jedoch nicht ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der relevanten Endpunkte separat bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene, siehe Abschnitte unter 5.3 zu den einzelnen Endpunkten).

#### Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Das Verzerrungspotenzial der durch die Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten Studien auf Studienebene ist in Tabelle 165 dargestellt. Für 2 Agomelatin-Akutstudien (CL3-042, CL3-043), die Mirtazapin-Akutstudie (E-1639) und 2 Agomelatinstudien zur Rückfallprävention (CL3-021, CL3-041) wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da die relevanten Kriterien erfüllt wurden. Bei den restlichen Studien wurde es als hoch eingestuft. Bei allen mehrarmigen Agomelatin-Akutstudien (CL2-014, CL3-022, CL3-023, CL3-024) fanden sich unzureichende Angaben dazu, mit welchen Maßnahmen eine Zuteilungsverdeckung (allocation concealment) erreicht wurde. Bei der Studie CL2-014 blieb darüber hinaus die Einschätzung zur adäquaten Generierung der Randomisierungssequenz und zur Verblindung sowohl der Patienten als auch der behandelnden Person unklar. Ähnlich unzureichende Berichterstattung wies der EPAR für die Agomelatin-Akutstudie auf, die ausschließlich ältere Patienten einschloss (CL3-026).

Tabelle 165: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Person	
<b>Akutstudien</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-042	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL3-043	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>					
CL2-014	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch
CL3-022	ja	unklar	ja	ja	hoch
CL3-023	ja	unklar	ja	ja	hoch
CL3-024	ja	unklar	ja	ja	hoch
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>					
E-1639 <sup>a</sup>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>niedrig</i>
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-026	unklar	unklar	unklar	unklar	hoch
<b>Rückfallprävention</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-021	ja	ja	ja	ja	niedrig
CL3-041	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: gerade formatierte Angaben der Publikation Blier 2009 [228] entnommen, kursive Angaben waren bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung enthalten					

### Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial der Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen

Das Verzerrungspotenzial der Studien aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen ist in den folgenden Abschnitten der jeweiligen Abschlussberichte zu finden:

Tabelle 166: Studienqualität (vorgeschaltete Nutzenbewertungen)

<b>Substanz / Vergleich</b>	<b>Abschlussbericht</b>	<b>Abschnitt</b>	<b>Seite</b>
Duloxetin	A05-20A [2]	5.2.1.2	72
Venlafaxin	A05-20A [2]	5.3.1.2	287
Venlafaxin / Duloxetin	A05-20A [2]	5.4.1.2	573
Reboxetin <sup>a</sup>	A05-20C [1]	5.2.2.1	111
Mirtazapin	A05-20C [1]	5.2.2.2	113
Bupropion	A05-20C [1]	5.2.2.3	115

a: Reboxetin ist hier aufgeführt, da die Placebo / Aktivsubstanzvergleiche bei mehrarmigen Reboxetinstudien mit in die Meta-Analysen aufgenommen wurden.

### D.3.3 – Depressionsskalen

#### Depressionsskalen in den ergänzenden Studien

Das Vorgehen zur Auswertung der Depressionsskalen und der Operationalisierungen der Endpunkte erfolgte konsistent zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen (siehe Abschnitt 5.1.7.2).

Zur Beurteilung der Therapieziele Remission, Ansprechen sowie Rückfall / Rezidiv wurden die in Tabelle 167 dargestellten Skalen berücksichtigt. Zur Extraktion wurden zunächst primär die Daten für HAMD und MADRS verwendet. Bei fehlenden Daten für diese beiden Skalen wäre der CGI herangezogen worden, dies war jedoch nicht notwendig. Insgesamt kann für die Depressionsskalen von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden, da alle Studien zumindest HAMD-Daten berichteten.

6 Studien ermittelten Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale (MADRS)-Daten, wobei in nur 3 Fällen die Daten verfügbar waren. Die vorgeschalteten Nutzenbewertungen enthalten detaillierte Beschreibungen der Eigenschaften der HAMD und der MADRS (A05-20A [2, S. 819]; A05-20C [1, S. 652]).



Tabelle 167: Übersicht der patientenrelevanten Depressionsskalen (Ergänzung der Nutzenbewertung)

	Depression		
	HAMD	MADRS	CGI
<b>Akutstudien</b>			
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>			
CL3-042	●	-	-
CL3-043	●	-	-
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>			
CL2-014	●	●	(●)
CL3-022	●	(●)	(●)
CL3-023	●	(●)	(●)
CL3-024	●	(●)	(●)
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>			
E-1639	●	●	●
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>			
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>			
CL3-026	●	●	(●)
<b>Rückfallprävention</b>			
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>			
CL3-021	●	-	●
CL3-041	●	-	●
(●): Daten erhoben, aber nicht berichtet ●: Daten berichtet CGI: Clinical Global Impression Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale			

### Depressionsskalen in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen

Die verwendeten Depressionsskalen in den Studien der vorgeschalteten Nutzenbewertungen sind in den folgenden Abschnitten zu finden (siehe Tabelle 168):

Tabelle 168: Verwendete Depressionsskalen (vorgeschaltete Nutzenbewertungen)

<b>Substanz / Vergleich</b>	<b>Abschlussbericht</b>	<b>Abschnitt</b>	<b>Seite</b>
Duloxetin	A05-20A [2]	5.2.2	76
Venlafaxin	A05-20A [2]	5.3.2	297
Venlafaxin / Duloxetin	A05-20A [2]	5.4.2	575
Reboxetin <sup>a</sup>	A05-20C [1]	5.3.1	117
Mirtazapin	A05-20C [1]	5.3.2	227
Bupropion	A05-20C [1]	5.3.3	349

a: Reboxetin ist hier aufgeführt, da die Placebo / Aktivsubstanzvergleiche bei mehrarmigen Reboxetinstudien mit in die Meta-Analysen aufgenommen wurden.

### **D.3.4 – Definitionen der Endpunkte Remission, Ansprechen, Rückfall und gegebenenfalls Rezidiv**

#### **Definitionen der Endpunkte in den ergänzenden Studien**

Die Definitionen zu den Endpunkten Remission, Ansprechen und Rückfall der Studien aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung sind in Tabelle 169 dargestellt.

3 der 8 Akutstudien definierten das Remissionskriterium auf der HAMD-Skala, bei einer Studie wurde Remission für die MADRS definiert. Hierbei wurde eine Remission angenommen, wenn zum Zeitpunkt der Endpunktmessung der HAMD-Score maximal 6 bzw. der MADRS-Score maximal 10 betrug. Eine Tabelle zur Schweregradeinteilung ist in Abschnitt 6.1.1.1 enthalten. Mit Remission wurde damit eine weitgehende Symptombefreiheit bezeichnet. Die Auswertungen zur Remission wurden jeweils am Ende der Studie bzw. mit den Ergebnissen der letzten verfügbaren Messung vorgenommen.

Bis auf eine Agomelatin-Akutstudie mit Einschluss einer ausschließlich älteren Patientenpopulation (CL3-026) berechneten alle Akutstudien Ansprechdaten auf Basis des HAMD. Ein Ansprechen auf die Behandlung wurde in allen Studien angenommen, wenn zum Studienende der HAMD-Score um mindestens 50 % verringert war. Eine Studie definierte Ansprechen auf die Behandlung ebenfalls auf der MADRS-Skala, die Definition war analog zur HAMD-Definition.

In den beiden Rückfallpräventionsstudien wurde ein Rückfall auf der HAMD angenommen, wenn der HAMD-Score zum Zeitpunkt der Endpunktmessung mindestens 16 Punkte betrug oder sich ein Suizid ereignete.

Tabelle 169: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie	Definition Remission <sup>a</sup>	Definition Ansprechen <sup>a,b</sup>
<b>Akutstudien</b>		
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>		
CL3-042	n. g., aber berichtet <sup>c</sup>	50 % Reduktion im HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn
CL3-043	n. g., aber berichtet <sup>c</sup>	50 % Reduktion im HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>		
CL2-014	–	50 % Reduktion im HAMD17-Gesamtscore von Studienbeginn (CGI-I Item 2 ≤ 3)
CL3-022	HAMD ≤ 6	50 % Reduktion im HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn
CL3-023	HAMD ≤ 6	50 % Reduktion im HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn
CL3-024	HAMD ≤ 6	50 % Reduktion im HAMD-Gesamtscore von Studienbeginn
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>		
<i>E-1639<sup>d</sup></i>	<i>MADRS ≤ 10</i>	<i>50 % Reduktion im HAMD-21-Wert von Studienbeginn bis -ende 50 % Reduktion im MADRS-Wert von Studienbeginn bis -ende</i>
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>		
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>		
CL3-026	n. g.	n. g., aber berichtet <sup>e</sup>
<b>Rückfallprävention)</b>		
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>		
<b>Definition Rückfall (Relapse)<sup>a</sup></b>		
CL3-021	nicht relevant für Erhaltungsphase	HAMD ≥ 16 oder Suizid oder Suizidversuch
CL3-041	nicht relevant für Erhaltungsphase	HAMD ≥ 16 oder Suizid oder Suizidversuch
<p>a: Definitionen für die in der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung verwendeten Operationalisierungen. Die Versionen der jeweiligen Skalen (zum Beispiel HAMD) sind angegeben, soweit sie den vorliegenden Daten zu entnehmen waren.</p> <p>b: Daten zu Ansprechen, die ausschließlich auf dem CGI beruhten, wurden nicht angegeben und nicht verwendet.</p> <p>c: Definition zur Remission wurde nicht genannt, jedoch waren Daten zum Endpunkt aus der Publikation zu entnehmen. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene bewertet (Tabelle 171) sowie Daten zur Remission (prozentualer Anteil der Patienten mit Remission) berichtet (Tabelle 172).</p> <p>d: gerade formatierte Angaben der Publikation Blier 2009 [228] entnommen, kursive Angaben waren bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung enthalten</p> <p>e: Definition zu Ansprechen wurde nicht genannt, jedoch waren Daten zum Endpunkt aus der Publikation zu entnehmen. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene bewertet (Tabelle 174) sowie Daten zum Endpunkt Ansprechen (prozentualer Anteil der Respondierer, p-Wert zum Behandlungsunterschied) berichtet (Tabelle 176).</p> <p>CGI: Clinical Global Impression Scale, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, n. g.: nicht genannt</p>		

### Definitionen der Endpunkte in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen

Die Definitionen der Therapieziele Remission, Ansprechen, Rückfall und gegebenenfalls Rezidiv in den Studien der vorgeschalteten Nutzenbewertungen sind in den folgenden Abschnitten zu finden (siehe Tabelle 170):

Tabelle 170: Definitionen für Remission, Ansprechen, Rückfall und gegebenenfalls Rezidiv (vorgeschaltete Nutzenbewertungen)

Substanz / Vergleich	Abschlussbericht	Tabelle(n)	Seite(n)
Duloxetin	A05-20A [2]	18	79
Venlafaxin	A05-20A [2]	55	304
Venlafaxin / Duloxetin	A05-20A [2]	99	576
Reboxetin <sup>a</sup>	A05-20C [1]	46 und 68	120 und 206
Mirtazapin	A05-20C [1]	88 und 118	232 und 328
Bupropion	A05-20C [1]	137	350

a: Reboxetin ist hier aufgeführt, da die Placebo / Aktivsubstanzvergleiche bei mehrarmigen Reboxetinstudien mit in die Meta-Analysen aufgenommen wurden.

## D.4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

### D.4.1 – Remission

Die folgenden Abschnitte berichten die Ergebnisse zur Verzerrungspotenzialbewertung auf Endpunktebene sowie die aufgrund neuer Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung und aufgrund projektspezifischer Gründe neu gerechneten Meta-Analysen zum Endpunkt Remission. Daran schließen sich die endpunktspezifischen Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche und Sensitivitätsanalysen an.

#### D.4.1.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene

Tabelle 171 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die ergänzenden Studien, zu denen Daten zum Endpunkt Remission vorlagen (zur Datenverfügbarkeit siehe Abschnitt D.4.1.2). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien auf Studienebene befindet sich in Abschnitt D.3.2.

Für 3 von 4 Studien mit Daten zum Endpunkt Remission wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft (CL3-042, CL3-043 und E-1639). Aufgrund der Annahme eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgte die Beurteilung des Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts für eine Studie (CL3-022) als „hoch“.

Tabelle 171: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt Remission (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie <sup>a</sup>	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene <sup>b</sup>	Verblindung des Endpunkterhebers	Adäquate Umsetzung des ITT- Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Verzerrungs- potenzial Endpunkt
<b>Akutstudien</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-042	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
CL3-043	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>					
CL3-022	hoch	ja	ja	ja	hoch
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>					
E-1639	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
a: Es werden nur Bewertungen zum Verzerrungspotenzial von Studien aufgeführt, die für den Endpunkt Daten erhoben und berichtet haben.					
b: Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.					
ITT: Intention-to-Treat					

#### D.4.1.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen

Tabelle 172 und Tabelle 173 enthalten die Daten zum Endpunkt Remission aus den ergänzenden Studien, die durch die Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung identifiziert wurden. Die Ergebnisse sind separat nach Skala (respektive HAMD und MADRS) dargestellt.

Auf der HAMD berichten 2 placebokontrollierte Agomelatin-Akutstudien (CL3-042 und CL3-043) Remissionsraten. Für eine aktiv und placebokontrollierte Agomelatinstudie (CL3-022) wurden keine Remissionsraten berichtet, sondern lediglich ausgesagt, dass die Ergebnisse zur Remission für den Placebovergleich nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren. Somit ging diese Studie nicht in die Meta-Analysen ein. 3 Studien (CL2-014, E-1639, CL3-026) berechneten keine Remissionsraten auf der HAMD und der EPAR berichtete zu 2 Studien (CL3-023 und CL3-024) keine Remissionsraten auf der HAMD, obgleich sie als erhoben angegeben worden waren.

Auf der MADRS wurden keine Remissionsraten zu Agomelatin berichtet (siehe Definition in Tabelle 169). Remissionsraten auf der MADRS zu Mirtazapin (Studie E-1639) waren verfügbar.

Tabelle 172: Remissionsraten aus den ergänzenden Studien in der HAMD

Studie	N	Remissionsrate HAMD n (%) <sup>a,b</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>				
CL3-042				
Agomelatin 25-50 mg	116	n. g. (17,2)	n. g.	-
Placebo	119	n. g. (11,8)		
CL3-043				
Agomelatin 25-50 mg	106	n. g. (20,8)	n. s.	-
Placebo	105	n. g. (13,3)		
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>				
CL2-014				
Agomelatin 25 mg		keine Remissionsraten auf HAMD berechnet		
Paroxetin 20 mg				
Placebo				
CL3-022				
Agomelatin 25 mg	129	n. g.	n. s.	n. g.
Fluoxetin 20 mg	133	n. g.		
Placebo	147	n. g.		
CL3-023				
Agomelatin 25 mg	141	n. g.	n. g.	n. g.
Paroxetin 20 mg	137	n. g.	n. g.	
Placebo	137	n. g.		
CL3-024				
Agomelatin 25 mg	148	n. g.	n. g.	n. g.
Agomelatin 50 mg	147	n. g.	n. g.	
Fluoxetin 20 mg	146	n. g.	n. g.	
Placebo	158	n. g.		
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>				
E-1639				
Mirtazapin 30-45 mg		keine Remissionsraten auf HAMD berechnet		
Paroxetin 20-30 mg				
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>				
CL3-026				
Agomelatin 25 mg		keine Remissionsraten auf HAMD berechnet		
Placebo				
a: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung				
b: wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Remissionsdefinition und Version aus Tabelle 169				
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet, n. s.: nicht statistisch signifikant				

Tabelle 173: Remissionsraten aus den ergänzenden Studien in der MADRS

Studie	N	Remissionsrate MADRS n (%) <sup>a,b</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>				
CL2-014 Agomelatin 25 mg Paroxetin 20 mg Placebo		keine Remissionsraten auf MADRS berechnet		
CL3-022 Agomelatin 25 mg Fluoxetin 20 mg Placebo		keine Remissionsraten auf MADRS berechnet		
CL3-023 Agomelatin 25 mg Paroxetin 20 mg Placebo		keine Remissionsraten auf MADRS berechnet		
CL3-024 Agomelatin 25 mg Agomelatin 50 mg Fluoxetin 20 mg Placebo		keine Remissionsraten auf MADRS berechnet		
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>				
E-1639 Mirtazapin 30-45 mg Paroxetin 20-30 mg	21 <sup>c</sup> 19 <sup>c</sup>	4 (19) 5 (26)	-	n. g.
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>				
CL3-026 Agomelatin 25 mg Placebo	109 <sup>d</sup> 109 <sup>d</sup>	n. g. n. g.	n. g.	-
a: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung b: wenn nicht anders angegeben: Daten zur MADRS-Remissionsdefinition aus Tabelle 169 c: Patientenzahlen zurückgerechnet aus Remissionsraten und Prozentangaben in der Publikation Blier 2009 d: Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten in Auswertung unbekannt ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet				

### Meta-Analysen aufgrund neuer Daten aus der ergänzenden Nutzenbewertung

Die neu verfügbaren Daten ermöglichten die (Neu-)Berechnung von 2 Meta-Analysen:

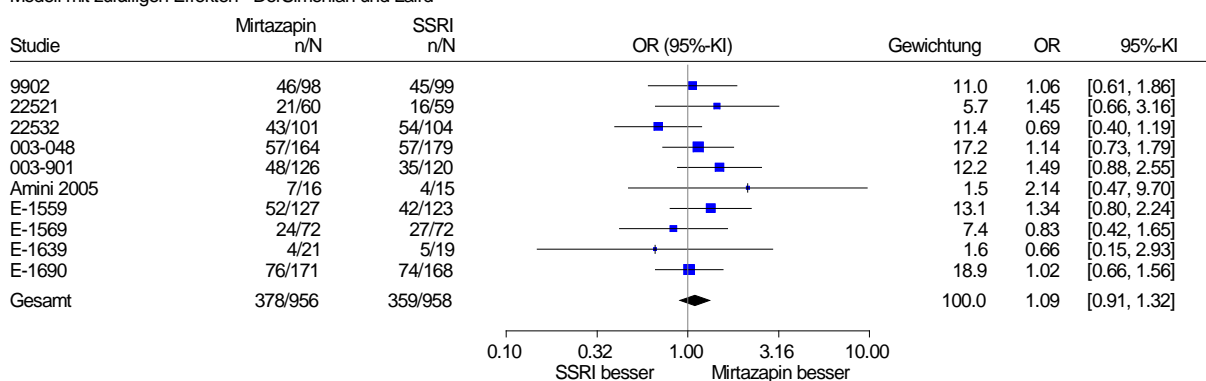
- Vergleich Mirtazapin – SSRI (bereits in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20C enthalten, dort Abbildung 52), ergänzt um Studie E-1639, siehe Abbildung 68.
- Vergleich Agomelatin – Placebo (in vorgeschalteter Nutzenbewertung keine relevante Fragestellung), durch Studien CL3-042 und CL3-043 hinzugekommen, siehe Abbildung 69.

Es sei hier angemerkt, dass in der genannten Mirtazapin-Studie (E-1639) neben dem Direktvergleich von Mirtazapin und Paroxetin in einem dritten Arm die Kombination von Mirtazapin und Paroxetin geprüft wurde. Dieser Studienarm, welcher aufgrund der endpunktübergreifenden Entscheidung, Kombinationsinterventionen nicht als Komparatoren zu definieren, somit für diese Nutzenbewertung nicht relevant war (siehe Abschnitt D.2), wurde von den weiteren Analysen ausgeschlossen (siehe auch Tabelle 161).

## Mirtazapin vs. SSRI

## Remission

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=7.11$ ,  $df=9$ ,  $p=0.626$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.94,  $p=0.350$ , Tau=0

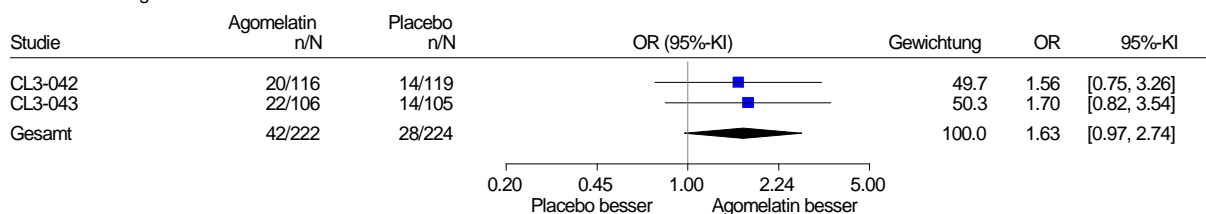
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Abbildung 68: Meta-Analyse Remission, Mirtazapin vs. SSRI, Akutstudien

## Agomelatin vs. Placebo

## Remission

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$ ,  $p=0.872$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.85,  $p=0.065$ , Tau=0

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 69: Meta-Analyse Remission, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien



In beiden Analysen zeigte sich keine bedeutsame Heterogenität, der Unterschied zwischen den Therapiealternativen war nicht statistisch signifikant.

### **Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte**

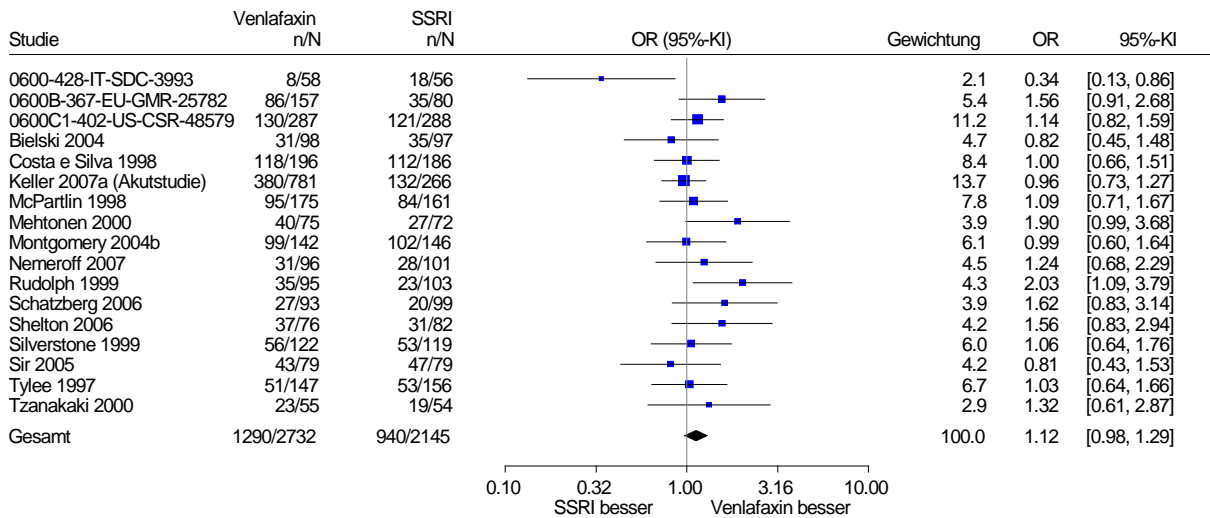
Aus für die Kosten-Nutzen-Bewertung spezifischen, endpunktübergreifenden Gründen (siehe hierzu Abschnitt D.2) wurden weitere Meta-Analysen neu berechnet bzw. neu bewertet:

- Vergleich Venlafaxin – SSRI (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 65), jetzt ohne Studien mit therapieresistenten Patienten (Corya 2006, 0600B-671-UK), siehe Abbildung 70.
- Vergleich SSRI – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien zu den Prüfsubstanzen sowie Reboxetin vorhanden, die nun im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse einfließen konnten), siehe Abbildung 71.
- Vergleich Venlafaxin – Duloxetin (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 163), direkt vergleichende Studien wurden aufgrund nicht erklärter bedeutsamer Heterogenität (entgegengerichtete Effektschätzer, beide Effektschätzer nicht statistisch signifikant) nicht im endpunktspezifischen Studienpool berücksichtigt (es wurde keine Meta-Analyse gerechnet, daher keine neue Abbildung, siehe Beschreibung unten).
- Eine Studie mit Patienten nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) wurde ausgeschlossen. Dies betraf den Vergleich Mirtazapin – Placebo, welcher jedoch bereits in A05-20C separat anhand der Einzelstudie bewertet worden war (siehe vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, S. 312).
- Der Ausschluss der Studie 003-900 mit therapieresistenten Patienten zum Vergleich Mirtazapin – Sertralin bedurfte ebenfalls keiner Neuberechnung einer Meta-Analyse, da für diesen Vergleich nur eine einzelne Studie vorlag (siehe vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, S. 311).

Venlafaxin vs. SSRI

Remission

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=20.14$ ,  $df=16$ ,  $p=0.214$ ,  $I^2=20.6\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.62,  $p=0.105$ , Tau=0.130

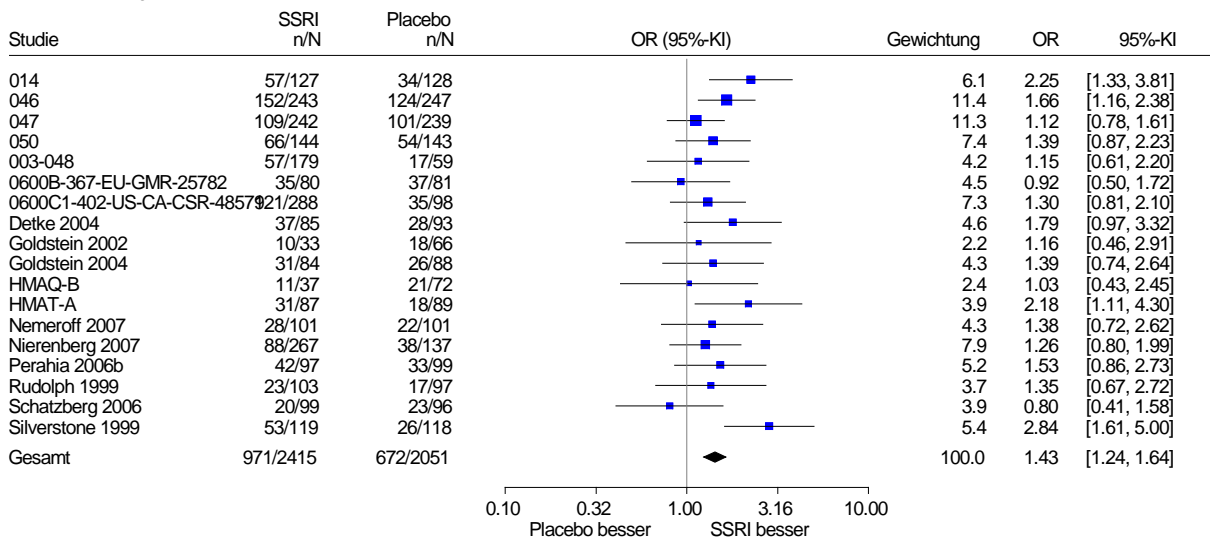
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Abbildung 70: Meta-Analyse Remission, Venlafaxin vs. SSRI, Akutstudien ohne Studien mit therapieresistenten Patienten

SSRI vs. Placebo

Remission

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=19.31$ ,  $df=17$ ,  $p=0.311$ ,  $I^2=11.9\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=4.99,  $p<0.001$ , Tau=0.104

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Remission, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Abbildung 71: Meta-Analyse Remission, SSRI vs. Placebo, Akutstudien

Die neu berechnete Meta-Analyse zum Vergleich Venlafaxin-SSRI (Abbildung 70) zeigte weder bedeutsame Heterogenität noch einen statistisch signifikanten Unterschied. Der SSRI-

Placebo Vergleich (Abbildung 71) zeigte keine bedeutsame Heterogenität. Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten der SSRI.

Zum Direktvergleich Venlafaxin vs. Duloxetin lagen 2 Studien vor. Die Meta-Analyse aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung A05-20A (hier keine erneute Abbildung) zeigte eine bedeutsame Heterogenität ( $I^2 = 54,3 \%$ , entgegengerichtete Effektschätzer, beide Effektschätzer nicht statistisch signifikant). Im Rahmen der vorgeschalteten Nutzenbewertung wurde kein gepoolter Schätzer gerechnet. Da die Studien sich in Studiendesign und -qualität ähnelten und keine erklärenden Faktoren für die Heterogenität identifiziert wurden, wurden beide Studien und somit der Wirkstoffvergleich aus dem adjustierten indirekten Vergleich ausgeschlossen.

Der aus den dargestellten neuen Analysen und den ohne Anpassung übernommenen Analysen der vorgeschalteten Nutzenbewertung resultierende Studienpool bildete die Basis für die adjustierten indirekten Vergleiche.

#### **D.4.2 – Ansprechen**

Die folgenden Abschnitte berichten die Ergebnisse zur Verzerrungspotenzialbewertung auf Endpunktebene sowie die aufgrund neuer Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiterer Schritte der Informationsbeschaffung und aufgrund projektspezifischer Gründe neu gerechneten Meta-Analysen zum Endpunkt Ansprechen. Daran schließen sich die endpunktspezifischen Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche und Sensitivitätsanalysen an.

Die Studie E-1639 (Blier 2009) war bis auf neue Daten zur Remission bereits im Abschlussbericht der vorgeschalteten Nutzenbewertung (A05-20C) enthalten. Daher wird sie in die Betrachtung der im Folgenden dargestellten Endpunkte nicht einbezogen.

##### **D.4.2.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene**

Tabelle 174 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die ergänzenden Studien, zu denen Daten zum Endpunkt Ansprechen vorlagen (zur Datenverfügbarkeit siehe Abschnitt D.4.2.2). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien auf Studienebene befindet sich in Abschnitt D.3.2.

2 Studien (CL3-042 und CL3-043) erfüllten die Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials als „niedrig“. Weitere 4 Studien hatten ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen, da die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgt war (CL2-014, CL3-022, CL3-023, CL3-026). Für Studie CL2-014 waren zudem die Umsetzung des ITT-Prinzips und die Verblindung des Endpunkterhebers unklar.

Tabelle 174: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt Ansprechen (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial auf Studienebene <sup>b</sup>	Verblindung des Endpunkterhebers	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Akutstudien</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-042	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
CL3-043	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>					
CL2-014	hoch	unklar	unklar	ja	hoch <sup>b</sup>
CL3-022	hoch	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
CL3-023	hoch	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
<b>Mirtazapin vs. Paroxetin</b>					
CL3-026	hoch	unklar	unklar	ja	hoch <sup>b</sup>
a: Es werden nur Bewertungen zum Verzerrungspotenzial von Studien aufgeführt, die für den Endpunkt Daten erhoben und berichtet haben.					
b: Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.					
ITT: Intention-to-Treat					

#### D.4.2.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen

Tabelle 175 und Tabelle 176 zeigen die Daten zum Endpunkt Ansprechen aus den ergänzenden Studien, die durch die Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert wurden. Die Ergebnisse sind separat nach Skala (HAMD und MADRS) dargestellt.

Zu 4 Studien (CL2-014, CL3-022, CL3-042, CL3-043) waren Daten zum Endpunkt Ansprechen für die HAMD erhältlich (bei 3-armigen Studien zu mindestens einem Vergleich). Eine Studie hatte keine Ansprechraten in der HAMD berechnet (CL3-026). Der EPAR berichtete zu einer Studie einen nicht statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo (CL3-023), jedoch keine Ansprechraten. Eine Studie (CL3-024) hatte laut EPAR Ansprechraten erhoben, diese wurden jedoch nicht genannt.

Eine Agomelatinstudie hatte Ansprechraten für die MADRS berechnet (CL3-026). Tabelle 176 gibt die berichteten Daten wieder, siehe Tabelle 169 für die Definition des Ansprechens in der MADRS.

Tabelle 175: Ansprechraten aus den ergänzenden Studien in der HAMD

Studie	N	Ansprechrate HAMD n (%) <sup>a,b</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>				
CL3-042				
Agomelatin 25-50 mg	116	n. g. (54,3)	0,003	-
Placebo	119	n. g. (35,3)		
CL3-043				
Agomelatin 25-50 mg	106	n. g. (49,1)	0,030	-
Placebo	105	n. g. (34,3)		
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>				
CL2-014				
Agomelatin 25 mg	137 <sup>c</sup>	n. g. (61,5)	> 0,05	n. g.
Paroxetin 20 mg	147 <sup>c</sup>	n. g. (52,3)	0,097	
Placebo	139 <sup>c</sup>	n. g. (46,3)		
CL3-022				
Agomelatin 25 mg	129	n. g. (53)	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20 mg	133	n. g.		
Placebo	147	n. g. (47)		
CL3-023				
Agomelatin 25 mg	141	n. g.	n. s.	n. g.
Paroxetin 20 mg	137	n. g.	n. g.	
Placebo	137	n. g.		
CL3-024				
Agomelatin 25 mg	148	n. g.	n. g.	n. g.
Agomelatin 50 mg	147	n. g.	n. g.	n. g.
Fluoxetin 20 mg	146	n. g.	n. g.	
Placebo	158	n. g.		
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>				
CL3-026		Keine Ansprechraten auf HAMD berechnet.		
Agomelatin 25 mg	109 <sup>c</sup>			
Placebo	109 <sup>c</sup>			
a: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung				
b: wenn nicht anders angegeben: Daten zur HAMD-Definition des Endpunkts Ansprechen und Version aus Tabelle 169				
c: Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten in Auswertung unbekannt				
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet, n. s.: nicht statistisch signifikant				

Tabelle 176: Ansprechraten aus den ergänzenden Studien in der MADRS

Studie	N	Ansprechraten MADRS n (%) <sup>a,b</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
<b>Akutstudien</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>				
CL2-014		keine Ansprechraten auf MADRS berechnet		
Agomelatin 25 mg	137 <sup>c</sup>			
Paroxetin 20 mg	147 <sup>c</sup>			
Placebo	139 <sup>c</sup>			
CL3-022		keine Ansprechraten auf MADRS berechnet		
Agomelatin 25 mg	129			
Fluoxetin 20 mg	133			
Placebo	147			
CL3-023		keine Ansprechraten auf MADRS berechnet		
Agomelatin 25 mg	141			
Paroxetin 20 mg	137			
Placebo	137			
CL3-024		keine Ansprechraten auf MADRS berechnet		
Agomelatin 25 mg	148			
Agomelatin 50 mg	147			
Fluoxetin 20 mg	146			
Placebo	158			
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>				
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>				
CL3-026				
Agomelatin 25 mg	109 <sup>c</sup>	n. g. (46)	0,41	-
Placebo	109 <sup>c</sup>	n. g. (52)		
a: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung				
b: wenn nicht anders angegeben: Daten gemäß MADRS-Definition zum Ansprechen aus Tabelle 169				
c: Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten in Auswertung unbekannt				
ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, n. g.: Das Kriterium wird genannt, es werden aber keine Daten berichtet				

### Meta-Analysen aufgrund neuer Daten aus der ergänzenden Nutzenbewertung

Die neu verfügbaren Daten ermöglichten die (Neu-)Berechnung von 2 Meta-Analysen und einer Subgruppenanalyse:

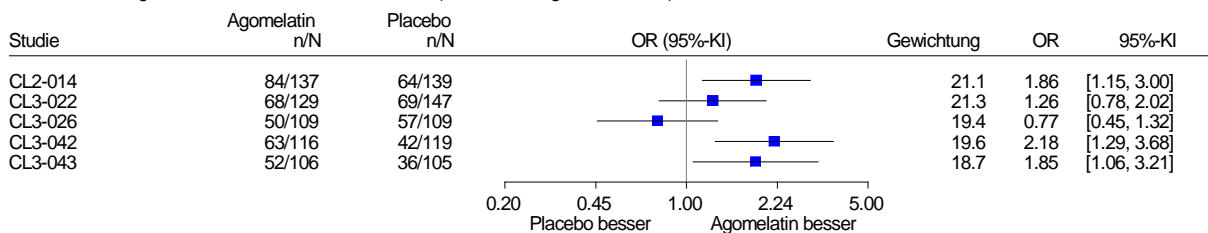
- Vergleich SSRI – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien zu den Prüfsubstanzen sowie Reboxetin vorhanden, die nun im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse

einfließen konnten), ergänzt um Studie CL2-014. Zudem war eine projektspezifische Änderung für diese Meta-Analyse notwendig (siehe Beschreibung und Abbildung im nachfolgenden Abschnitt „Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte“).

- Agomelatin – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung), durch 5 ergänzende Studien hinzugekommen, siehe Abbildung 72.

Agomelatin vs. Placebo  
Ansprechen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=9.73$ ,  $df=4$ ,  $p=0.045$ ,  $I^2=58.9\%$

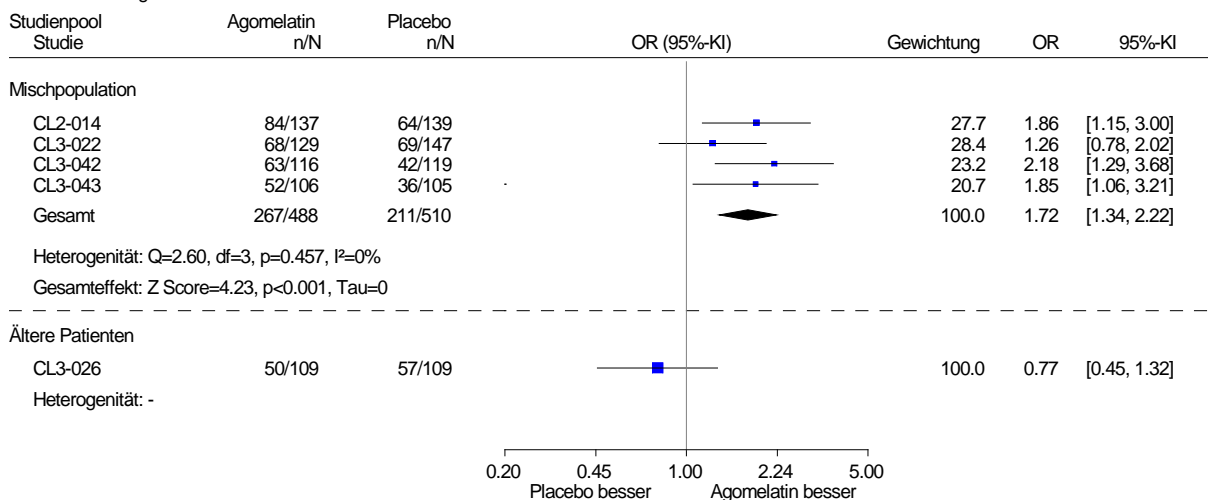
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 72: Meta-Analyse Ansprechen, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien

Agomelatin vs. Placebo

Ansprechen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen (Meta-Regression):  $F=7.13$ ,  $df=(1,3)$ ,  $p=0.076$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 73: Meta-Analyse Ansprechen, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien, Subgruppen-Analyse: Alter

Das Ergebnis des Vergleichs von Agomelatin und Placebo erbrachte eine bedeutsame Heterogenität ( $I^2 = 58,9\%$ ), die näher untersucht wurde. Das Verzerrungspotenzial wurde betrachtet, ergab jedoch kein eindeutiges Bild. Ferner wurden bereits in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen identifizierte, potenzielle Effektmodifikatoren geprüft. Die Studie CL3-026 schloss lediglich ältere Patienten ein. Alter war in den vorgeschalteten

Nutzenbewertungen bereits als möglicher Effektmodifikator für diesen Endpunkt identifiziert worden. Unter Einschluss der Studie CL3-026 war das Ergebnis bedeutsam heterogen ( $p = 0,045$ ), siehe Abbildung 72. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse ohne die Studie CL3-026 gerechnet, welche keine bedeutsame Heterogenität zeigte ( $I^2 = 0\%$ ). Daher wurde die Studie CL3-026 im Studienpool der MTC Meta-Analyse nicht weiter betrachtet. Der Effekt in der Sensitivitätsanalyse war statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Agomelatin. Dieses Resultat wurde in dem adjustierten indirekten Vergleich weitergeführt.

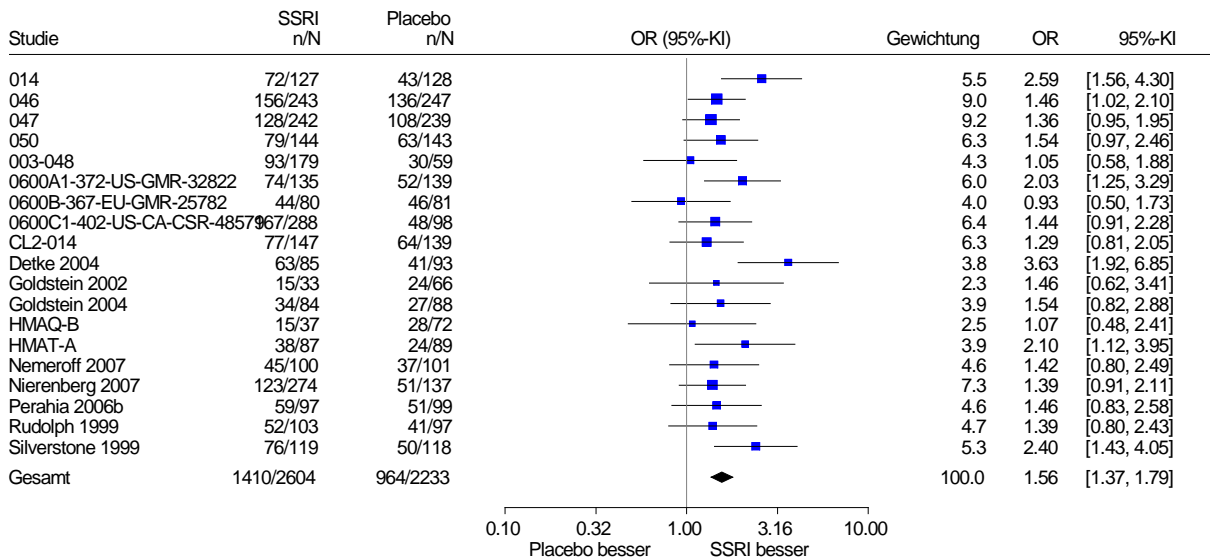
### **Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte**

Aus für die Kosten-Nutzen-Bewertung spezifischen, endpunktübergreifenden Gründen (siehe hierzu Abschnitt D.2) wurden zum Endpunkt Ansprechen 4 Meta-Analysen neu berechnet:

- Vergleich SSRI – Placebo (neue Meta-Analyse mit Daten aus 3-armigen Studien zu den Prüfsubstanzen der vorgeschalteten und dieser ergänzenden Nutzenbewertung [ergänzt um Studie CL2-014]), nach Ausschluss von Studien mit ausschließlich älteren Patienten, da Alter in der vorgeschalteten Nutzenbewertung als ein endpunktrelevanter Effektmodifikator identifiziert wurde (Schatzberg 2006), siehe Abbildung 74.
- Vergleich Venlafaxin – SSRI (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 74), jetzt ohne Studien zur Therapieresistenz (Corya 2006, 0600B-671-UK), siehe Abbildung 75.
- Vergleich Venlafaxin – Placebo (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 73), nach Ausschluss von Studien mit ausschließlich älteren Patienten, da Alter in der vorgeschalteten Nutzenbewertung als ein endpunktrelevanter Effektmodifikator identifiziert wurde (Schatzberg 2006, De Vasconcelos Cunha 2007), siehe Abbildung 76.
- Vergleich Imipramin – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, Studien lieferten jedoch Daten für Vergleich), siehe Abbildung 77.
- Vergleich Trazodon – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, Studien lieferten jedoch Daten für Vergleich), siehe Abbildung 78.
- Eine Studie mit Patienten nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) wurde ausgeschlossen. Dies betraf den Vergleich Mirtazapin – Placebo, jedoch welcher bereits in A05-20C separat anhand der Einzelstudie bewertet worden war (siehe vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, S. 312).
- Der Ausschluss der Studie 003-900 mit therapieresistenten Patienten zum Vergleich Mirtazapin – Sertralin bedurfte ebenfalls keiner Neuberechnung einer Meta-Analyse, da für diesen Vergleich nur eine einzelne Studie vorlag (siehe vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, S. 311).



SSRI vs. Placebo  
 Ansprechen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

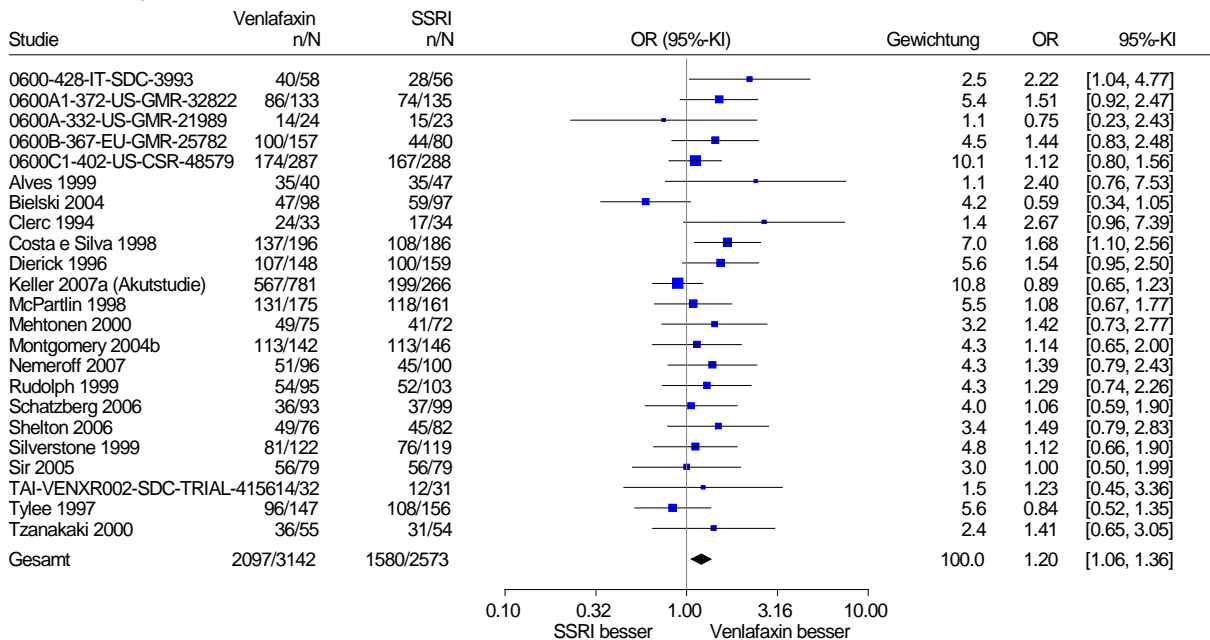


Heterogenität:  $Q=22.60$ ,  $df=18$ ,  $p=0.207$ ,  $I^2=20.3\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=6.54$ ,  $p<0.001$ ,  $\text{Tau}=0.133$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Abbildung 74: Meta-Analyse Ansprechen, SSRI vs. Placebo, Akutstudien

Venlafaxin vs. SSRI  
 Ansprechen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

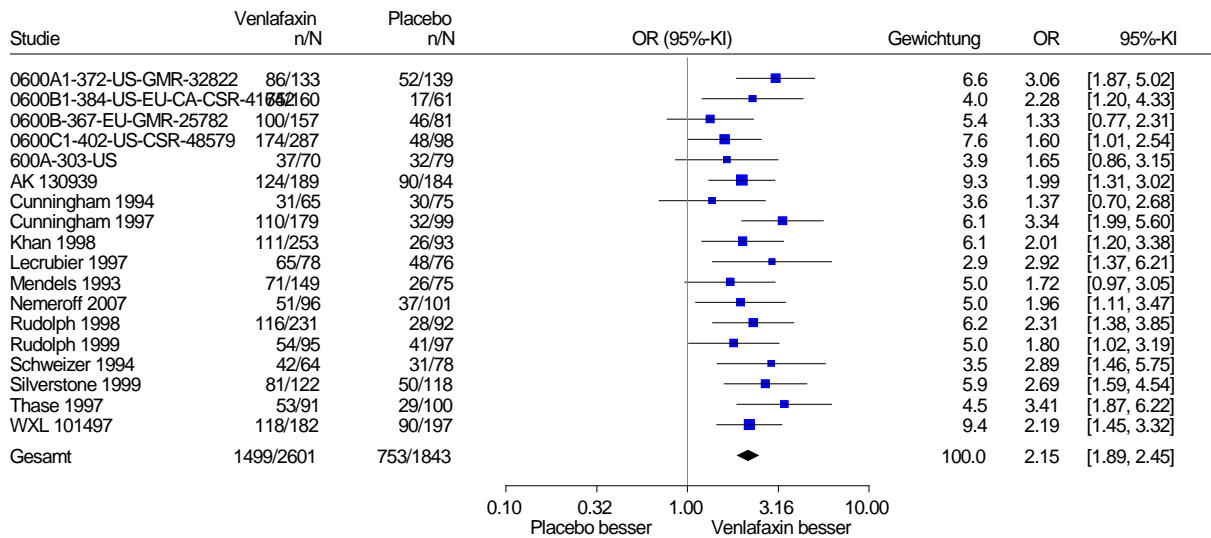


Heterogenität:  $Q=25.03$ ,  $df=22$ ,  $p=0.296$ ,  $I^2=12.1\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=2.92$ ,  $p=0.003$ ,  $\text{Tau}=0.104$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Abbildung 75: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. SSRI, Akutstudien ohne Studien mit therapieresistenten Patienten

Venlafaxin vs. Placebo  
 Ansprechen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

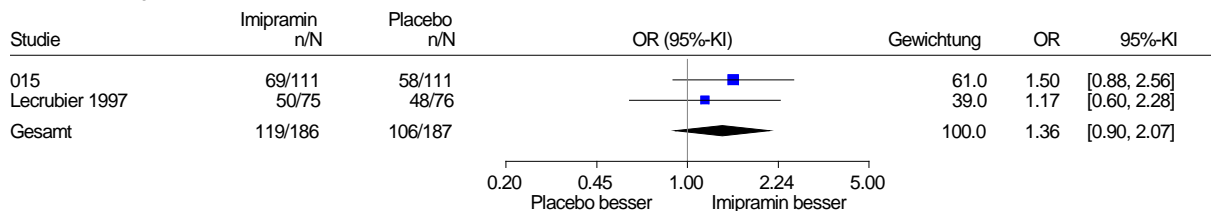


Heterogenität:  $Q=17.29$ ,  $df=17$ ,  $p=0.435$ ,  $I^2=1.7\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=11.67$ ,  $p<0.001$ ,  $\text{Tau}=0.036$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 76: Meta-Analyse Ansprechen, Venlafaxin vs. Placebo, Akutstudien; ohne Studien mit ausschließlich älteren Patienten

Imipramin vs. Placebo  
 Ansprechen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.33$ ,  $df=1$ ,  $p=0.564$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.45$ ,  $p=0.148$ ,  $\text{Tau}=0$

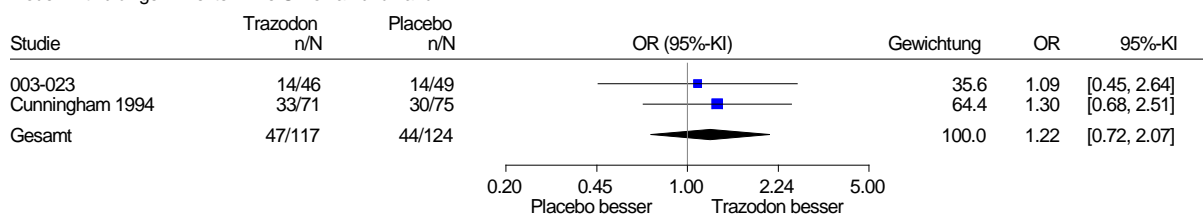
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 77: Meta-Analyse Ansprechen, Imipramin vs. Placebo, Akutstudien

Trazodon vs. Placebo

Ansprechen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.10$ ,  $df=1$ ,  $p=0.755$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.75,  $p=0.452$ , Tau=0

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 78: Meta-Analyse Ansprechen, Trazodon vs. Placebo, Akutstudien

Für keinen der Vergleiche wurde eine bedeutsame Heterogenität beobachtet. Der Vergleich von SSRI und Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der SSRI. Die neu berechnete Meta-Analyse zum Vergleich von Venlafaxin und SSRI ohne Therapieresistenz erbrachte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Venlafaxin. Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo ohne die Studien mit ausschließlich älteren Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Venlafaxin. Die Ergebnisse der Placebovergleiche mit Imipramin und Trazodon waren nicht statistisch signifikant.

Der aus den dargestellten neuen Analysen und den ohne Anpassung übernommenen Analysen der vorgeschalteten Nutzenbewertung resultierende Studienpool ging in die Berechnung der adjustierten indirekten Vergleiche ein.

#### D.4.3 – „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien)

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zur Verzerrungspotenzialbewertung auf Endpunktebene sowie die aufgrund neuer Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiterer Schritte der Informationsbeschaffung und / oder projektspezifischer Gründe neu gerechneten Meta-Analysen zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) berichtet. Daran schließen sich die endpunktspezifischen Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche und Sensitivitätsanalysen an.

##### D.4.3.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene

Tabelle 177 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die ergänzenden Studien, zu denen Daten zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) vorlagen (zur Datenverfügbarkeit siehe Abschnitt D.4.3.2). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien auf Studienebene befindet sich im Abschnitt D.3.2.

Die Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials waren bei Studien (CL3-042 und CL3-043) zufriedenstellend erfüllt, sodass dies als „niedrig“ eingestuft

wurde. 2 weitere Studien (CL3-022, CL3-023) wurden hinsichtlich dieses Endpunkts als „hoch verzerrt“ eingestuft, da die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte.

Tabelle 177: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien, Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial auf Studienebene <sup>b</sup>	Verblindung des Endpunkterhebers	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Akutstudien</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-042	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
CL3-043	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>					
CL3-022	hoch	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
CL3-023	hoch	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
a: Es werden nur Bewertungen zum Verzerrungspotenzial von Studien aufgeführt, die für den Endpunkt Daten erhoben und berichtet haben.					
b: Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.					
ITT: Intention-to-Treat					

#### D.4.3.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen

Tabelle 178 zeigt die ergänzenden Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien).

2 placebokontrollierte (CL3-042 und CL3-043) und 2 aktiv und placebokontrollierte Agomelatinstudien (CL3-022 und CL3-023) berichteten Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Zu 3 Agomelatin-Akutstudien (CL2-014, CL3-024, CL3-026) wurden keine Therapieabbrüche berichtet.

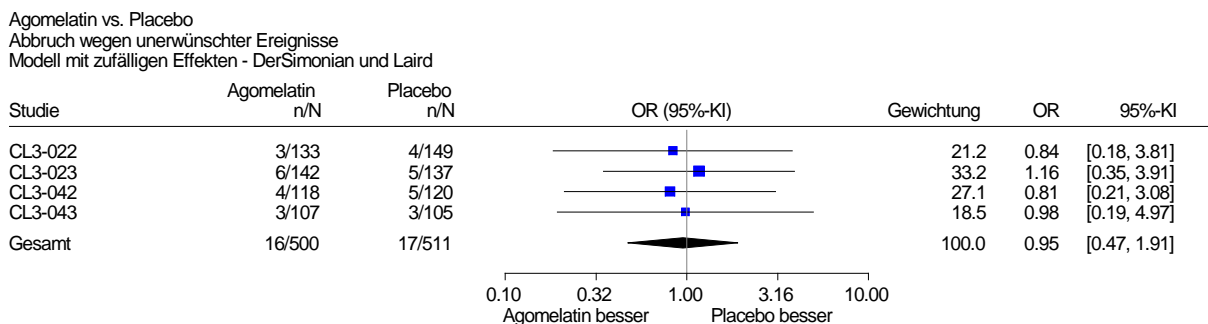
Tabelle 178: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien)

<b>Kontrolle Studie</b>	<b>N</b>	<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)</b>
<b>Akutstudien</b>		
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>		
CL3-042		
Agomelatin 25-50 mg	118	4 (3) <sup>a</sup>
Placebo	120	5 (4) <sup>a</sup>
CL3-043		
Agomelatin 25-50 mg	107	3 (3) <sup>a</sup>
Placebo	105	3 (3) <sup>a</sup>
<b>Agomelatin vs. Placebo vs. Paroxetin / Fluoxetin</b>		
CL2-014		
Agomelatin 25 mg	137	n. g.
Paroxetin 20 mg	147	n. g.
Placebo	139	n. g.
CL3-022		
Agomelatin 25 mg	133	3 (2) <sup>a</sup>
Fluoxetin 20 mg	137	3 (2) <sup>a</sup>
Placebo	149	4 (3) <sup>a</sup>
CL3-023		
Agomelatin 25 mg	142	6 (4) <sup>a</sup>
Paroxetin 20 mg	138	6 (4) <sup>a</sup>
Placebo	137	5 (4) <sup>a</sup>
CL3-024		
Agomelatin 25 mg	150	n. g.
Agomelatin 50 mg	151	n. g.
Fluoxetin 20 mg	148	n. g.
Placebo	158	n. g.
<b>Studien mit ausschließlich älteren Patienten</b>		
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>		
CL3-026		
Agomelatin 25 mg	109	n. g.
Placebo	109	n. g.
a: Prozente selbst berechnet N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, n. g.: nicht genannt / berichtet		

### Meta-Analysen aufgrund neuer Daten aus der ergänzenden Nutzenbewertung

Die neu verfügbaren Daten ermöglichten zunächst die Berechnung von 3 Meta-Analysen, wobei weitere Schritte für die Berücksichtigung der Daten im folgenden Text erläutert werden:

- Vergleich Agomelatin – Placebo (in vorgeschalteter Nutzenbewertung keine relevante Fragestellung, durch 4 ergänzende Studien hinzugekommen), siehe Abbildung 79.
- Vergleich Agomelatin – SSRI (in vorgeschalteter Nutzenbewertung keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus den 3-armigen Agomelatinstudien CL3-022 und CL3-023 hinzugekommen). Weiterhin wurde aufgrund einer bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung beobachteten Heterogenität im Vergleich Mirtazapin – SSRI die Substanzklasse der SSRI aufgesplittet. Dies führte dazu, dass 2 Agomelatinvergleiche im Netzwerk berücksichtigt wurden (Agomelatin vs. Fluoxetin, Agomelatin vs. Paroxetin), weshalb die zunächst berechnete Meta-Analyse zum Substanzklassenvergleich keine weitere Berücksichtigung im Netzwerk fand und hier nicht dargestellt wird.
- Vergleich SSRI – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren Daten aus 3-armigen Studien zu den Prüfsubstanzen sowie Reboxetin vorhanden, die nun im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse einfließen konnten), ergänzt um die 3-armigen Agomelatinstudien CL3-022 und CL3-023. Weiterhin wurden aufgrund von bereits in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen beobachteten Heterogenitäten die Aufspaltung der Substanzklasse der SSRI und der Ausschluss von 3 3-armigen und einer 2-armigen Studie aus den jeweiligen Einzelvergleichen (0600A1-372-US-GMR-32822, 0600B-367-EU-GMR-25782, Lecrubier 1997, Nierenberg 2007) notwendig, wie in den folgenden Abschnitten beschrieben. Die zunächst für den Vergleich Placebo mit der Substanzklasse SSRI berechnete Meta-Analyse unter Ein- / Ausschluss der oben genannten Studienarme wird hier nicht dargestellt, da dieser Vergleich keine weitere Berücksichtigung im Netzwerk fand.



Heterogenität:  $Q=0.19$ ,  $df=3$ ,  $p=0.979$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.14$ ,  $p=0.891$ ,  $\text{Tau}=0$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 79: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Agomelatin vs. Placebo, Akutstudien

Der Vergleich zwischen Agomelatin und Placebo zeigte keine bedeutsame Heterogenität und erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### **Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte**

Aus für die Kosten-Nutzen-Bewertung spezifischen, endpunktübergreifenden Gründen (siehe hierzu Abschnitt D.2) wurden 3 Meta-Analysen neu berechnet:

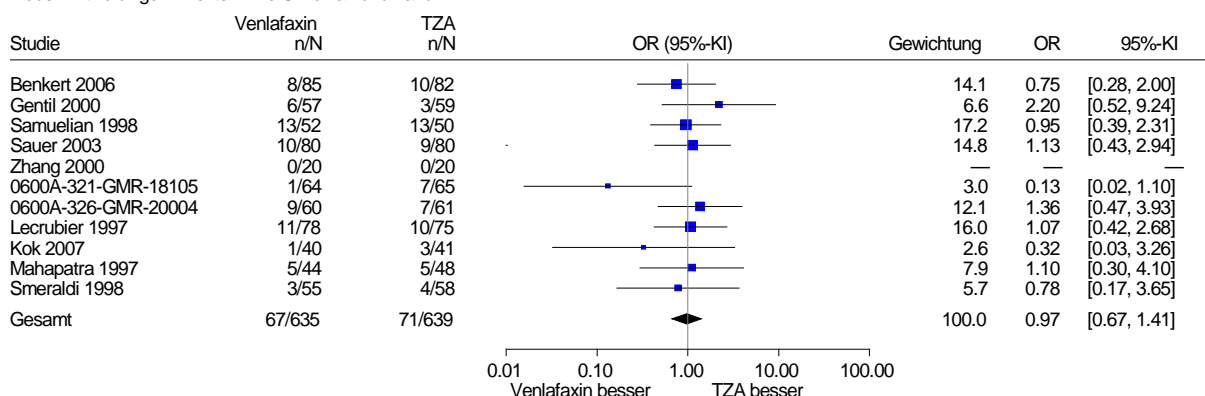
- Vergleich Venlafaxin – SSRI (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 140), Ausschluss der Studien zur Therapieresistenz (Corya 2006, 0600B-671-UK). Aufgrund einer bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung beobachteten Heterogenität im Vergleich Mirtazapin – SSRI wurde die Substanzklasse der SSRI aufgesplittet. Dies führte dazu, dass die Venlafaxinvergleiche im Netzwerk separat zu jedem SSRI-Einzelwirkstoff berücksichtigt wurden. Daher fand die zunächst berechnete Meta-Analyse zum Venlafaxin-SSRI-Substanzklassenvergleich keine weitere Berücksichtigung im Netzwerk und wird nicht dargestellt.
- Vergleich Venlafaxin – TZA (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 141), Ausschluss der Studie Zhang 2000 aufgrund von Nichtberechenbarkeit der Zielgröße (in beiden Gruppen waren keine Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse vorhanden), siehe Abbildung 80.
- Vergleich Imipramin – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien zu den Prüfsubstanzen vorhanden, die nun im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse einfließen konnten), siehe Abbildung 81.

Zum Ausschluss der Studie Zhang 2000 sei angemerkt, dass in der vorgeschalteten Nutzenbewertung (A05-20A) zwar statt des Odds Ratios (OR) die Risikodifferenz als Effektmaß gewählt wurde, dies jedoch für den adjustierten indirekten Vergleich nicht möglich war.

Es waren weitere Anpassungen des Studienpools aufgrund projektspezifischer Aspekte notwendig, welche jedoch nicht mit einer (Neu-)Berechnung von Meta-Analysen einhergingen:

- Eine Studie mit Patienten nach akutem Herzinfarkt (Honig 2007) wurde ausgeschlossen. Dies betraf den Vergleich Mirtazapin – Placebo, welcher jedoch bereits in A05-20C separat anhand der Einzelstudie bewertet worden war (siehe vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, S. 312).
- Der Ausschluss der Studie 003-900 mit therapieresistenten Patienten zum Vergleich Mirtazapin – Sertralin bedurfte ebenfalls keiner Neuberechnung einer Meta-Analyse, da für diesen Vergleich nur eine einzelne Studie vorlag (siehe vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, S. 311).
- Eine Studie zum Vergleich von Moclobemid und Venlafaxin (0600A1-351-GE-CSR-43127) wurde aufgrund des Komparators (gemäß Berichtsplan) ausgeschlossen.

Venlafaxin vs. TZA  
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

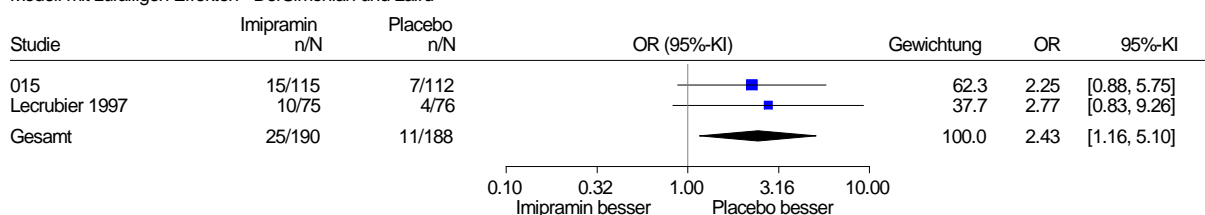


Heterogenität:  $Q=6.46$ ,  $df=9$ ,  $p=0.693$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.15,  $p=0.878$ , Tau=0

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)

Abbildung 80: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Venlafaxin vs. TZA, Akutstudien

Imipramin vs. Placebo  
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.07$ ,  $df=1$ ,  $p=0.790$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.35,  $p=0.019$ , Tau=0

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio

Abbildung 81: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Imipramin vs. Placebo, Akutstudien

In keiner der Analysen wurde bedeutsame Heterogenität beobachtet. Das Ergebnis der Meta-Analysen zum Vergleich Imipramin und Placebo war statistisch signifikant zugunsten Placebo. Im Vergleich von TZA und Venlafaxin zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

### Umgang mit Heterogenität in den Meta-Analysen der vorgeschalteten Nutzenbewertung

Die meta-analytischen Ergebnisse der vorgeschalteten Nutzenbewertungen fließen in die Netzwerke für die adjustierten indirekten Vergleiche im Rahmen dieses Berichts ein. In diesen Meta-Analysen fand sich bereits in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen zunächst für 2 Fälle bedeutsame Heterogenität:



- Vergleich Venlafaxin – Placebo (vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 138,  $I^2 = 53,7 \%$ ; hier nicht erneut dargestellt)
- Vergleich Mirtazapin – SSRI (vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20C, Abbildung 80,  $I^2 = 56,2 \%$ ; hier nicht erneut dargestellt)

Für den Vergleich von Venlafaxin und Placebo wurde bereits in der vorgeschalteten Nutzenbewertung eine Sensitivitätsanalyse ohne Studien mit hohem Verzerrungspotenzial gerechnet. Diese Analyse (vorgeschaltete Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 139) zeigte keine bedeutsame Heterogenität und wurde für die vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt. Dadurch wurden 5 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial aus dem Pool des Vergleichs von Venlafaxin und Placebo ausgeschlossen (0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642, 0600C1-217-US-CSR-45150, 0600B-367-EU-GMR-25782, 0600A1-372-US-GMR-32822, Lecrubier 1997). Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass dies für die ausgeschlossenen 3-armigen Studien 0600B-367-EU-GMR-25782, 0600A1-372-US-GMR-32822 und Lecrubier 1997 den generellen Ausschluss des Placebovergleichs aus dem Netzwerk nach sich zog, d. h. nicht nur den Vergleichsarm Venlafaxin / Placebo, sondern auch den Vergleich von Placebo zum weiteren untersuchten Komparator.

Gemäß Methodik (Abschnitt 5.1.7.3) erfolgte im Fall bedeutsamer Heterogenität eines Vergleichs mit einer Wirkstoffklasse die Auftrennung in Einzelsubstanzvergleiche. Somit musste aufgrund des oben genannten Vergleichs von Mirtazapin und SSRI die SSRI-Wirkstoffklasse im Vergleich zu allen Zielsubstanzen aufgetrennt werden. Dies zog Neuberechnungen von Meta-Analysen nach sich und erforderte die Anwendung der projektspezifischen Aspekte auf die Einzelsubstanzvergleiche. Für alle neu gerechneten Meta-Analysen wurden außerdem neue Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritten der Informationsbeschaffung berücksichtigt.

Zusammenfassend ergaben sich durch die SSRI-Klassenauftrennung folgende Szenarien:

- Vergleich Paroxetin – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien vorhanden, die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse einfließen konnten), erweitert um 3-armige Agomelatinstudie CL3-023, Ausschluss des Placeboarms der Studie 0600B-367-EU-GMR-25782 wegen Heterogenität im Vergleich von Venlafaxin zu Placebo (wie oben erläutert), siehe Abbildung 82.
- Vergleich Fluoxetin – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien vorhanden, die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse einfließen konnten), erweitert um 3-armige Agomelatinstudie CL3-022, Ausschluss des Placeboarms der Studie 0600A1-372-US-GMR-32822 wegen Heterogenität im Vergleich von Venlafaxin zu Placebo (wie oben erläutert), siehe Abbildung 83.

- Vergleich Imipramin – Placebo (in vorgeschalteten Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien vorhanden, die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Analyse einfließen konnten), nach Ausschluss des Placeboarms der Studie Lecrubier 1997 aufgrund von Heterogenität im Vergleich von Venlafaxin und Placebo (wie oben erläutert) eine verbleibende Studie für diesen Vergleich, daher keine neue Meta-Analyse.
- Vergleich Venlafaxin – Fluoxetin (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 144), jetzt ohne Studie zur Therapieresistenz (Corya 2006), siehe Abbildung 84.
- Vergleich Venlafaxin – Escitalopram (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 145); bedeutsame Heterogenität ( $I^2 = 63,3 \%$ ), Ausschluss der Studie Bielski 2004, keine neue Meta-Analyse (siehe Erläuterung unten).
- Vergleich Duloxetin – Escitalopram (in vorgeschalteter Nutzenbewertung A05-20A, Abbildung 52); bedeutsame Heterogenität ( $I^2 = 75,8 \%$ , gleichgerichtete Effektschätzer, einer der Effektschätzer war statistisch signifikant), Ausschluss der Studien Kahn 2007 und Nierenberg 2007 plus Sensitivitätsanalyse, keine neue Meta-Analyse (siehe Erläuterung unten).
- Für die restlichen Vergleiche lagen einzelne Studien vor.

Durch die SSRI-Auftrennung war es erforderlich, die in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen gerechneten Meta-Analysen zu den Einzelsubstanzvergleichen im Hinblick auf Heterogenität näher zu betrachten. Es fanden sich wie oben erwähnt Hinweise auf bedeutsame Heterogenitäten in den Vergleichen von Venlafaxin und Escitalopram und von Duloxetin und Escitalopram.

Für den Vergleich von Venlafaxin und Escitalopram konnte dies durch die Studienqualität geklärt werden. Eine der beiden Studien im heterogenen Vergleich wies „leichte“ (Montgomery 2004b), die andere „grobe Mängel“ (Bielski 2004) auf. Letztere Studie hatte somit ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Studie mit groben Mängeln wurde entsprechend nicht weiter berücksichtigt und die verbleibende Studie Montgomery 2004b ging für diesen Vergleich in den adjustierten indirekten Vergleich ein.

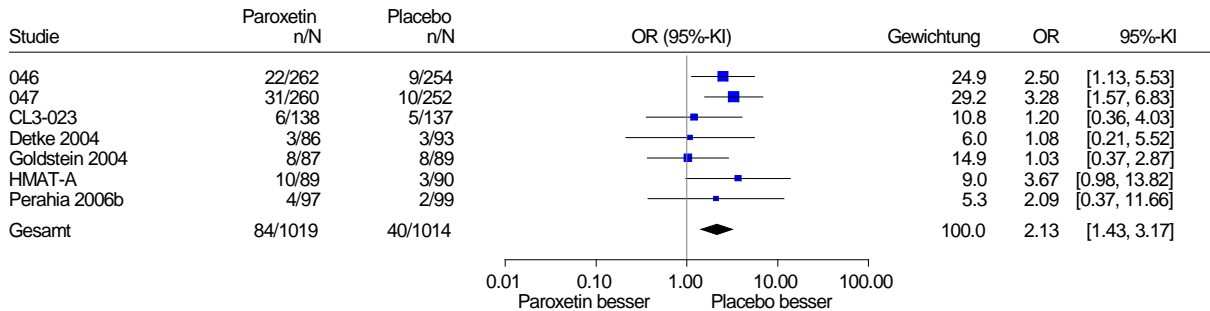
Die Meta-Analyse zum Vergleich Duloxetin – Escitalopram basierte auf 2 Studien. Die beobachtete Heterogenität ( $I^2 = 75,8 \%$ , gleichgerichtete Effektschätzer, einer der Effektschätzer war statistisch signifikant) konnte nicht durch die Studienqualität erklärt werden, da beide Studien (Khan 2007 und Nierenberg 2007) keine oder nur leichte Mängel aufwiesen. Andere Effektmodifikatoren, die eine sinnvolle Auswahl einer dieser beiden Studien ermöglicht hätten, waren nicht ersichtlich. Es wurde entschieden, die Primäranalyse ohne diese beiden Studien durchzuführen, in einer Sensitivitätsanalyse hingegen das Ergebnis der bestehenden Meta-Analyse aus beiden Studien zu berücksichtigen. Dies bedeutet, dass für

diesen Endpunkt eine weitere Sensitivitätsanalyse auf der Ebene der indirekten Vergleiche gerechnet wurde (siehe Abschnitt 5.3.4.3).

Paroxetin vs. Placebo

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=5.60$ ,  $df=6$ ,  $p=0.470$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=3.74$ ,  $p<0.001$ ,  $\tau=0$

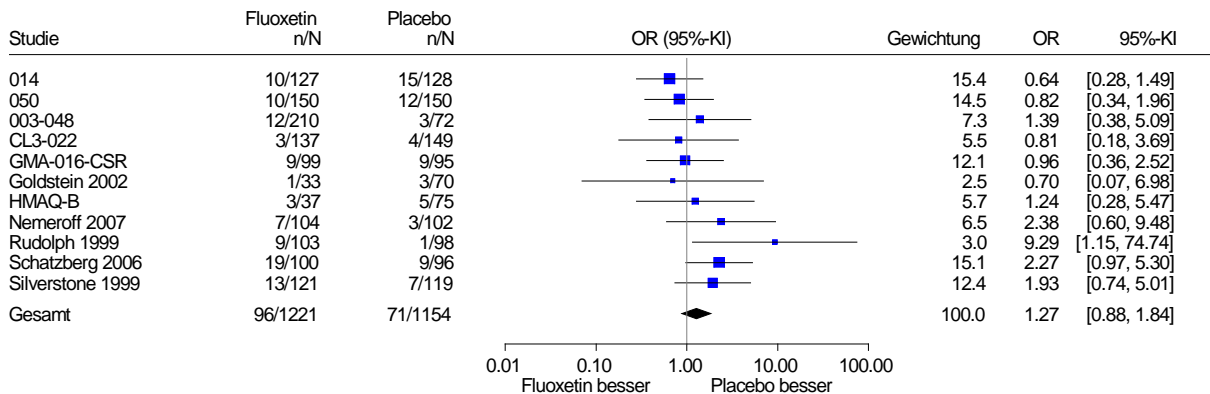
KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio

Abbildung 82: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Paroxetin vs. Placebo, Akutstudien

Fluoxetin vs. Placebo

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

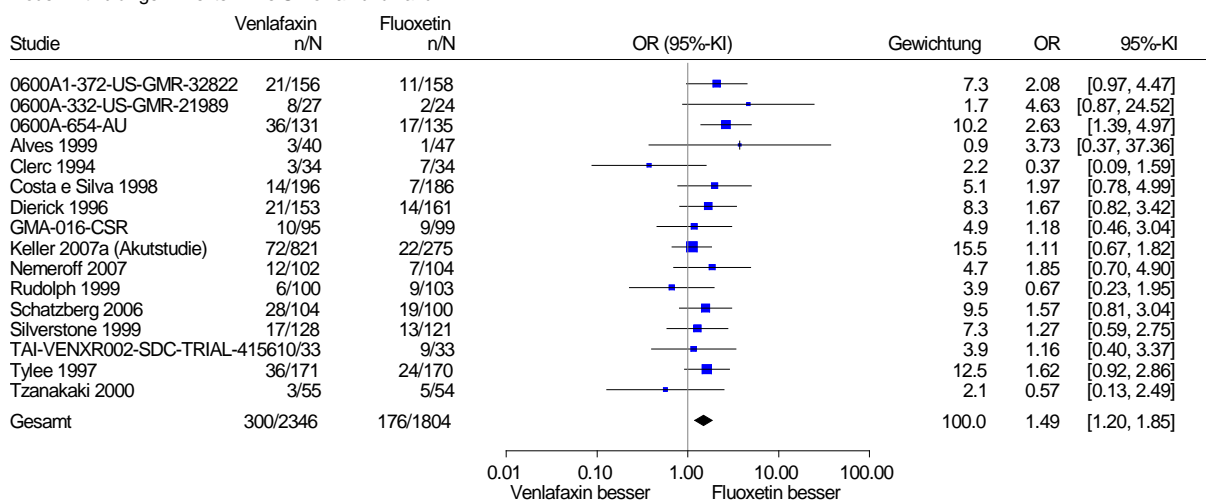


Heterogenität:  $Q=11.31$ ,  $df=10$ ,  $p=0.334$ ,  $I^2=11.6\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=1.29$ ,  $p=0.196$ ,  $\tau=0.211$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio

Abbildung 83: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Fluoxetin vs. Placebo, Akutstudien

Venlafaxin vs. Fluoxetin  
 Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=16.22$ ,  $df=15$ ,  $p=0.368$ ,  $I^2=7.5\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=3.58$ ,  $p<0.001$ ,  $\text{Tau}=0.121$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der randomisierten Patienten, OR: Odds Ratio

Abbildung 84: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Venlafaxin vs. Fluoxetin, Akutstudien

Keine der Meta-Analysen zeigte eine bedeutsame Heterogenität. Insgesamt wiesen 2 der 3 neu berechneten bzw. angepassten Meta-Analysen statistisch signifikante Ergebnisse auf. Für den Vergleich von Venlafaxin und Fluoxetin sowie Paroxetin und Placebo zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fluoxetin bzw. Placebo. Der Vergleich von Fluoxetin und Placebo war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

#### D.4.4 – Rückfall

Die folgenden Abschnitte berichten die Ergebnisse zur Verzerrungspotenzialbewertung auf Endpunktebene sowie die aufgrund neuer Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiterer Schritte der Informationsbeschaffung und aufgrund projektspezifischer Gründe neu gerechneten Meta-Analysen zum Endpunkt Rückfall. Daran schließen sich die endpunktspezifischen Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche und Sensitivitätsanalysen an.

##### D.4.4.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien auf Endpunktebene

Tabelle 177 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die ergänzenden Studien, welche Daten zum Endpunkt Rückfall berichten. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien auf Studienebene befindet sich in Abschnitt D.3.2.

Die Kriterien zur Bewertung waren bei beiden placebokontrollierten Agomelatin-Rückfallpräventionsstudien (CL3-021 und CL3-041) zufriedenstellend erfüllt. Somit wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial mit „niedrig“ bewertet.

Tabelle 179: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt Rückfall (Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung des Endpunkterhebers	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Rückfallprävention</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-021	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
CL3-041	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
a: Es werden nur Bewertungen zum Verzerrungspotenzial von Studien aufgeführt, die für den Endpunkt Daten erhoben und berichtet haben. ITT: Intention-to-Treat					

#### D.4.4.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen

Tabelle 180 zeigt die ergänzenden Daten zum Endpunkt Rückfall. 2 Agomelatin-Rückfallpräventionsstudien (CL3-021 und CL3-041) berichteten Rückfallraten auf der HAMD (zu den zugrunde liegenden Definitionen siehe Tabelle 169).

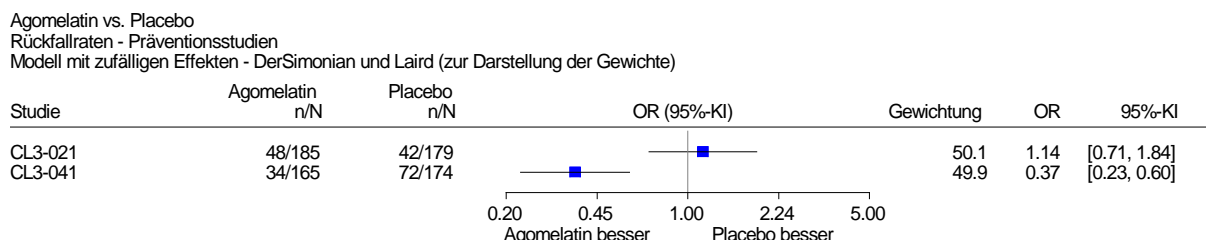
Tabelle 180: Rückfallraten gemessen anhand der HAMD

Kontrolle	N	Zeitraum	Rückfall-rate <sup>a</sup>	p-Wert Gruppen-unterschied	Geschätzte Rückfallwahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	p-Wert Gruppen-unterschied <sup>c</sup>
<b>Studie</b>						
<b>Langzeitstudien (Rückfallprävention)</b>						
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>						
CL3-021						
Agomelatin 25mg	185	26 Wochen	48 (25,9)	n. g.	n. g.	n. g.
Placebo	179	26 Wochen	42 (23,5)		n. g.	
CL3-041						
Agomelatin 25mg	165	24 Wochen	34 (20,6)	n. g.	21,7 (3,3) <sup>d</sup>	< 0,001 <sup>d</sup>
Placebo	174	24 Wochen	72 (41,4)		46,6 (5,0) <sup>d</sup>	
a: Anzahl der Patienten mit Rückfall (%) b: Kaplan-Meier-Schätzer in % (Standardfehler) c: Log-Rank-Test d: Zahlen beziehen sich auf einen Behandlungszeitraum von 175 Tagen HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n. g.: nicht genannt						

## Meta-Analysen aufgrund neuer Daten aus der ergänzenden Nutzenbewertung

Die neu verfügbaren Daten ermöglichten die Berechnung einer Meta-Analyse:

- Agomelatin-Placebo (in vorgeschalteter Nutzenbewertung keine relevante Fragestellung), durch 2 ergänzende Studien hinzugekommen, siehe Abbildung 85.



### Abbildung 85: Meta-Analyse Rückfall, Agomelatin vs. Placebo, Rückfallpräventionsstudien

Die Meta-Analyse zum Vergleich von Agomelatin und Placebo zeigte bedeutsame Heterogenität ( $I^2 = 97\%$ ), wobei die Effektschätzer entgegengerichtet waren. Es wurde daher kein Gesamtschätzer berechnet. Da die beiden Studien bezüglich Verzerrungspotenzial, Design und Population sehr ähnlich waren, fand sich keine mögliche Erklärung für die Heterogenität. Hiermit blieb für diesen Vergleich der Effekt unklar, welches einen Ausschluss beider Studien aus dem Studienpool für diesen Endpunkt bedeutete. Agomelatin war somit nicht im Netzwerk enthalten. Siehe auch Abschnitt 5.3.5.1.

## Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte

Es waren keine Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte für diesen Endpunkt erforderlich.

### D.4.5 – „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zur Verzerrungspotenzialbewertung auf Endpunktebene sowie die aufgrund neuer Daten aus der Aktualisierungsrecherche und weiterer Schritte der Informationsbeschaffung und projektspezifischer Gründe neu gerechneten Meta-Analysen zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) berichtet. Daran schließen sich die endpunktspezifischen Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche und Sensitivitätsanalysen an.

#### D.4.5.1 – Einschätzung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Studien aus der Aktualisierungsrecherche auf Endpunktebene

Tabelle 181 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die ergänzenden Studien, welche Daten zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

(Rückfallpräventionsstudien) berichteten. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studien auf Studienebene befindet sich in Abschnitt D.3.2.

Die Kriterien zur Bewertung waren bei beiden Studien (CL3-021 und CL3-041) zufriedenstellend erfüllt. Das Verzerrungspotenzial wurde mit „niedrig“ bewertet.

Tabelle 181: Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien, Ergänzung der Nutzenbewertung)

Studie <sup>a</sup>	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung des Endpunkterhebers	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>Rückfallprävention</b>					
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>					
CL3-021	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
CL3-041	niedrig	ja	ja	ja	niedrig
a: Es werden nur Bewertungen zum Verzerrungspotenzial von Studien aufgeführt, die für den Endpunkt Daten erhoben und berichtet haben. ITT: Intention-to-Treat					

#### D.4.5.2 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen

Tabelle 178 zeigt die ergänzenden Daten zum Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zum Rückfallzeitraum.

Für 2 Agomelatin-Rückfallpräventionsstudien (CL3-021 und CL3-041) lagen Daten zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse vor.

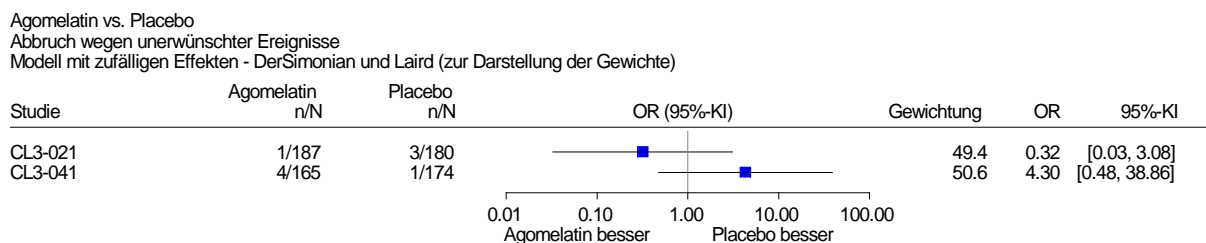
Tabelle 182: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“  
(Rückfallpräventionsstudien)

Kontrolle	N	Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)
<b>Studie</b>		
<b>Rückfallprävention</b>		
<b>Agomelatin vs. Placebo</b>		
CL3-021		
Agomelatin 25 mg	187	1 (1) <sup>a</sup>
Placebo	180	3 (2) <sup>a</sup>
CL3-041		
Agomelatin 25 mg	165	4 (2) <sup>a</sup>
Placebo	174	1 (1) <sup>a</sup>
a: Prozente selbst berechnet		
N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis		

### Meta-Analysen aufgrund neuer Daten aus der ergänzenden Nutzenbewertung

Die neu verfügbaren Daten ermöglichten die Berechnung einer Meta-Analyse:

- Vergleich Agomelatin-Placebo (in vorgeschalteter Nutzenbewertung keine relevante Fragestellung), durch 2 ergänzende Studien hinzugekommen, siehe Abbildung 86.



Heterogenität:  $Q=2.61$ ,  $df=1$ ,  $p=0.106$ ,  $I^2=61.7\%$

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio

Abbildung 86: Meta-Analyse „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Agomelatin vs. Placebo, Rückfallpräventionsstudien

Das Ergebnis der Meta-Analyse für den Vergleich von Agomelatin und Placebo zeigte bedeutsame Heterogenität ( $I^2 = 61,7\%$ ), weswegen kein Gesamtschätzer dargestellt wurde. Da beide Studien bezüglich Verzerrungspotenzial, Design und Population sehr ähnlich waren, fand sich keine Erklärung für diese Heterogenität. Der Effekt blieb somit unklar und beide Studien wurden für diesen Endpunkt vom Studienpool ausgeschlossen. Agomelatin war somit nicht im endpunktspezifischen Netzwerk enthalten.



## Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte

Es waren keine Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte für diesen Endpunkt erforderlich.

### D.4.6 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der QLDS)

Dieser Abschnitt berichtet die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, welcher gemäß Methodik (Abschnitt 4.2.2) anhand der Quality of Life in Depression Scale (QLDS) operationalisiert wurde. Die ergänzende Nutzenbewertung ergab keine neuen Daten zu diesem Endpunkt, weshalb kein endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial bewertet wurde und die Darstellung direkt mit den aufgrund projektspezifischer Gründe neu gerechneten Meta-Analysen beginnt. Daran schließen sich die endpunktspezifischen Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche und Sensitivitätsanalysen an.

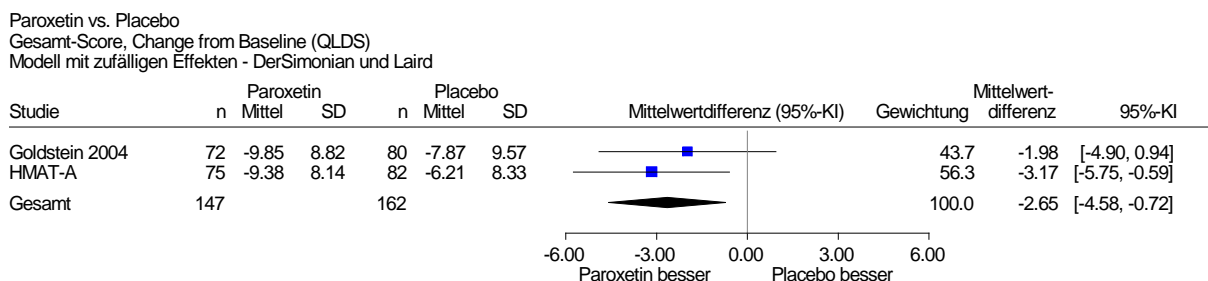
#### D.4.6.1 – Ergebnisse der Einzelstudien und angepassten Meta-Analysen

Die Lebensqualität (operationalisiert anhand der QLDS) war der einzige stetige Endpunkt, der im Rahmen dieser Nutzenbewertung und bei der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet wurde. Wie bereits in Abschnitt 5.1.7 beschrieben, wurde für stetige Endpunkte die Mittelwertdifferenz als Effektgröße gewählt (Differenz der Differenzen zu Baseline für beide Gruppen). Die vorgeschalteten Nutzenbewertungen enthalten detaillierte Angaben zu den Eigenschaften der QLDS (A05-20A [2, S. 819]; A05-20C [1, S. 652]).

## Meta-Analysen aufgrund projektspezifischer Aspekte

Es wurde eine Meta-Analyse zu Daten aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen neu gerechnet:

- Vergleich Paroxetin – Placebo (in vorgeschalteter Nutzenbewertungen keine relevante Fragestellung, es waren jedoch Daten aus 3-armigen Studien erhältlich, die in die Kosten-Nutzen-Bewertung einfließen konnten), Einschluss zweier aktiv und placebokontrollierter Studien, Abbildung 87.



Heterogenität:  $Q=0.36$ ,  $df=1$ ,  $p=0.550$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.69,  $p=0.007$ , Tau=0

KI: Konfidenzintervall, n: Zahl der Patienten in der Auswertung, QLDS: Quality of Life in Depression Scale, SD: Standardabweichung

Negative Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität.

Abbildung 87: Meta-Analyse QLDS-Gesamtscore, Paroxetin vs. Placebo, Akutstudien

Im Ergebnis der Meta-Analyse wurde keine bedeutsame Heterogenität beobachtet. Das Ergebnis war statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Paroxetin (Mittelwertdifferenz [MD] -2,65; 95 %-KI [-4,58; -0,72]).

#### **D.5 – Zusammenfassung der Informationen aus der Nutzenbewertung für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung**

Auf Basis der vorgeschalteten Nutzenbewertungen, der Aktualisierungsrecherche und weiteren Schritte der Informationsbeschaffung wurden Studien berücksichtigt, die den endpunktübergreifenden Studienpool bildeten. Dieser Studienpool wurde an die Fragestellung der Kosten-Nutzen-Bewertung angepasst (siehe Abschnitt D.4). Darüber hinaus wurden während der Informationssynthese Studien bzw. Studienarme wegen Heterogenität in paarweisen Meta-Analysen bzw. wegen Inkonsistenz in MTC Meta-Analysen ausgeschlossen. Die einzelnen Schritte der Methodik zur Informationssynthese sind in Abschnitt 5.1.7 beschrieben. Tabelle 183 fasst die einzelnen Schritte zur Anpassung der Evidenzbasis zusammen.

Tabelle 183: Studienpools gemäß der einzelnen Schritte der Informationssynthese für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung

<b>1) Aktualisierung der vorgeschalteten Nutzenbewertung</b>	<b>Studienanzahl</b>
<b>vorgeschaltete Nutzenbewertungen</b>	
Venlafaxin	60
Duloxetin	16
Venlafaxin-Duloxetin Direktvergleich	2
Mirtazapin	26
Venlafaxin-Mirtazapin Direktvergleich	1
Bupropion	5
Venlafaxin-Bupropion Direktvergleich	2
Reboxetin (placebokontrollierte und 3-armige Studien)	17
<b>Aktualisierungsrecherche und weitere Schritte der Informationsbeschaffung</b>	
Mirtazapin <sup>a</sup>	1
Agomelatin	9
<b>Summe</b>	<b>138</b>
<b>Ausschlussgründe auf Studienebene, um Fragestellung an die Anforderungen der KNB anzupassen (vorgeschaltete Nutzenbewertungen)</b>	
Venlafaxin (Komparator Moclobemid, Therapieresistenz)	3
Mirtazapin (Therapieresistenz, Herzinfarkt)	2
Bupropion (Winterdepression)	3
Reboxetin (Komparator Reboxetin bei lediglich placebokontrollierten Studien)	12
<b>Summe</b>	<b>20</b>
<b>2) Studienpool nach Ausschluss von Studien, die nicht der Fragestellung bzw. den Anforderungen der KNB entsprachen</b>	
<b>vorgeschaltete Nutzenbewertungen</b>	
Venlafaxin	57
Duloxetin	16
Venlafaxin-Duloxetin Direktvergleich	2
Mirtazapin	24
Venlafaxin-Mirtazapin Direktvergleich	1
Bupropion	2
Venlafaxin-Bupropion Direktvergleich	2
Placebo-Aktivvergleich aus 3-armigen Reboxetinstudien	5
Agomelatin	9
<b>Summe</b>	<b>118</b>
- davon Akutstudien (107 Akut, 4 Langzeitakut)	111
- davon Rückfallpräventionsstudien	5
- davon Rezidivprophylaxestudien	2

(Fortsetzung)

Tabelle 183: Studienpools gemäß der einzelnen Schritte der Informationssynthese für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung (Fortsetzung)

<b>3) Studienausschluss aufgrund von Heterogenität in paarweisen Vergleichen</b>
<p><b>Remission</b></p> <p>Zu 92 paarweisen Studienvergleichen aus 2- oder 3-armigen Kurzzeitakutstudien lagen auswertbare Ergebnisse zur Remission vor.</p> <p>Davon wurden 2 Studien zu einem Wirkstoffvergleich aufgrund von Heterogenität aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Venlafaxin vs. Duloxetin; Studien HMBU, HMCQ (unerklärte Heterogenität)</li> </ul>
<p><b>Ansprechen</b></p> <p>Zu 140 paarweisen Studienvergleichen aus 2- oder 3-armigen Kurzzeitakutstudien lagen auswertbare Ergebnisse zum Ansprechen vor.</p> <p>Davon wurden 2 Studien und ein Studienarm einer 3-armigen Studie zu 3 Wirkstoffvergleichen aufgrund von Heterogenität aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Venlafaxin vs. Placebo; Studie De Vasconcelos Cunha 2007; Studie Schatzberg 2006 (Studie mit ausschließlich älteren Patienten)</li> <li>▪ SSRI vs. Placebo; Studie Schatzberg 2006 (Studie mit ausschließlich älteren Patienten)</li> <li>▪ Agomelatin vs. Placebo, Studie CL3-026 (Studie mit ausschließlich älteren Patienten)</li> </ul>
<p><b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Akutstudien)</b></p> <p>Zu 139 paarweisen Studienvergleichen aus 2- oder 3-armigen Kurzzeitakutstudien lagen auswertbare Ergebnisse zu Therapieabbrüchen (Akutstudien) vor.</p> <p>Davon wurden 4 Studien und 4 Studienarme aus 3-armigen Studien zu 7 Wirkstoffvergleichen aufgrund von Heterogenität aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Venlafaxin vs. Placebo; Studien 0600C1-217-US-CSR-45150, 0600B1-384-US-EU-CA-CSR-41642, 0600B-367-EU-GMR-25782, 0600A1-372-US-GMR-32822, Lecrubier 1997 (Studien mit groben Mängeln)</li> <li>▪ Duloxetin vs. Escitalopram; Khan 2007, Nierenberg 2007 (unerklärte Heterogenität)</li> <li>▪ Escitalopram vs. Placebo; Nierenberg 2007 (Ausschluss dieser 3-armigen Studien bedingt durch Heterogenität im Duloxetin-Escitalopram-Vergleich)</li> <li>▪ Paroxetin vs. Placebo; 0600B-367-EU-GMR-25732 (Ausschluss dieser 3-armigen Studien bedingt durch Heterogenität im Venlafaxin-Placebo-Vergleich)</li> <li>▪ Fluoxetin vs. Placebo; 0600A1-372-US-GMR-32822 (Ausschluss dieser 3-armigen Studien bedingt durch Heterogenität im Venlafaxin-Placebo-Vergleich)</li> <li>▪ TZA vs. Placebo; Lecrubier 1997 (Ausschluss dieser 3-armigen Studien bedingt durch Heterogenität im Venlafaxin-Placebovergleich)</li> <li>▪ Venlafaxin vs. Escitalopram; Bielski 2004 (Studie mit groben Mängeln)</li> </ul>
<p><b>Rückfall</b></p> <p>Zu 5 paarweisen Studienvergleichen aus 5 Rückfallpräventionsstudien lagen auswertbare Ergebnisse zum Rückfall vor.</p> <p>Davon wurden 2 Studien zu einem Wirkstoffvergleich aufgrund von Heterogenität aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agomelatin vs. Placebo; Studien CL3-021 und CL3-041 (unerklärte Heterogenität)</li> </ul>
<p><b>„Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)</b></p> <p>Zu 5 paarweisen Studienvergleichen aus 5 Rückfallpräventionsstudien lagen auswertbare Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) vor.</p> <p>Davon wurden 2 Studien zu einem Wirkstoffvergleich aufgrund von Heterogenität aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agomelatin vs. Placebo; Studien CL3-021 und CL3-041 (unerklärte Heterogenität)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 183: Studienpools gemäß der einzelnen Schritte der Informationssynthese für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung (Fortsetzung)

<b>3) Studienausschluss aufgrund von Heterogenität in paarweisen Vergleichen (Fortsetzung)</b>
<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Aus 6 Kurzzeitakutstudien zu 10 paarweisen Studienvergleichen lagen auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Es wurden keine Studien aufgrund von Heterogenität aus dem Studienpool entfernt.</p>
<p><b>Rezidiv</b></p> <p>Aus 2 Rezidivprophylaxestudien lagen auswertbare Ergebnisse zu Rezidiven vor. Da Studienergebnisse einzig zum Vergleich Venlafaxin-Placebo vorlagen, entstand kein Netzwerk für einen adjustierten indirekten Vergleich. Somit entfiel dieser Endpunkt für die weitere Betrachtung.</p>
<b>4) Ausschluss von Studien infolge der Konsistenzprüfung</b>
<p><b>Remission</b></p> <p>Nach Heterogenitätsprüfung lagen zu 90 paarweisen Studienvergleichen aus Kurzzeitakutstudien Ergebnisse zur Remission vor. Davon wurden 2 Studien und ein Studienarm einer 3-armigen Studie zu 4 Wirkstoffvergleichen infolge der Konsistenzprüfung aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duloxetin vs. Placebo; Detke 2002b</li> <li>▪ Venlafaxin vs. SSRI; 0600-428-IT-SDC-3993</li> <li>▪ Venlafaxin vs. Placebo; Silverstone 1999</li> <li>▪ SSRI vs. Placebo; Silverstone 1999</li> </ul>
<p><b>Ansprechen</b></p> <p>Nach Heterogenitätsprüfung lagen zu 136 paarweisen Studienvergleichen aus Kurzzeitakutstudien Ergebnisse zum Ansprechen vor. Davon wurden 4 Studien und 2 Studienarme aus 3-armigen Studien zu 6 Wirkstoffvergleichen infolge der Konsistenzprüfung aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Duloxetin vs. Placebo; Detke 2002b, Detke 2004</li> <li>▪ TZA vs. Placebo; Lecubrier 1997</li> <li>▪ Venlafaxin vs. SSRI; Keller 2007a, Bielski 2004</li> <li>▪ Mirtazapin vs. Placebo; 003-022</li> <li>▪ Venlafaxin vs. TZA; Lecubrier 1997</li> <li>▪ SSRI vs. Placebo; Detke 2004</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 183: Studienpools gemäß der einzelnen Schritte der Informationssynthese für die Weiterführung in die Kosten-Nutzen-Bewertung (Fortsetzung)

<p><b>4) Ausschluss von Studien infolge der Konsistenzprüfung (Fortsetzung)</b></p> <p><b>„Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien)</b></p> <p>Nach Heterogenitätsprüfung lagen zu 127 Kurzzeitakutstudienvergleichen Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien) vor.</p> <p>Davon wurden 5 Studien und 3 Studienarme aus 3-armigen Studien zu 11 Wirkstoffvergleichen infolge der Konsistenzprüfung aus dem Studienpool entfernt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Venlafaxin vs. Fluoxetin; Rudolph 1999, Clerc 1994</li> <li>▪ Fluoxetin vs. Placebo; Rudolph 1999</li> <li>▪ Duloxetin vs. Placebo; Raskin/Wise 2007, Nierenberg 2007</li> <li>▪ Escitalopram vs. Placebo; Nierenberg 2007</li> <li>▪ Venlafaxin vs. TZA; 0600A-321-GMR-18105</li> <li>▪ Sertralin vs. Placebo; 0600C1-402-US-CA-CSR-48579</li> <li>▪ Venlafaxin vs. Sertralin; 0600C1-402-US-CA-CSR-48579</li> <li>▪ Venlafaxin vs. Paroxetin; 0600A1-349-NE-UK-CSR,</li> <li>▪ Venlafaxin vs. Bupropion; WXL101497</li> <li>▪ Bupropion vs. Placebo; WXL101497</li> <li>▪ Venlafaxin vs. Placebo; WXL101497</li> </ul>
<p><b>Rückfall</b></p> <p>Nach Heterogenitätsprüfung lagen zu 3 paarweisen Studienvergleichen aus 3 Rückfallpräventionsstudien Ergebnisse zum Rückfall vor.</p> <p>Es wurden keine weiteren Studien aus dem Studienpool entfernt<sup>b</sup></p>
<p><b>„Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien)</b></p> <p>Nach Heterogenitätsprüfung lagen zu 3 paarweisen Studienvergleichen aus 3 Rückfallpräventionsstudien Ergebnisse zum „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Rückfallpräventionsstudien) vor. Es wurden keine weiteren Studien aus dem Studienpool entfernt<sup>b</sup>.</p>
<p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Nach Heterogenitätsprüfung lagen zu 6 paarweisen Studienvergleichen aus Kurzzeitakutstudien Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.</p> <p>Es wurden keine Studien infolge der Konsistenzprüfung aus dem Studienpool entfernt.</p>
<p>a: Publikation aus Aktualisierungsrecherche zu Mirtazapin bezieht sich auf bereits eingeschlossene Studie in die vorgeschalteten Nutzenbewertungen. Daher ist diese Doppelnennung vom gesamten Studienpool abzuziehen.</p> <p>b: Für diesen Endpunkt war keine Konsistenzprüfung möglich, da keine geschlossene Schleife im Netzwerk vorlag.</p> <p>KNB: Kosten-Nutzen-Bewertung, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+ Maprotilin)</p>

## **Anhang E – Berücksichtigung eingereicherter Daten aus der Anhörung zum Vorbericht**

Eine Stellungnahme enthielt eine relevante Publikation, Cutler 2009, für den Vergleich von Duloxetin mit Placebo [202]. Die Daten wurden extrahiert und der Einschluss der Studie in den Studienpool der Nutzenbewertung überprüft. Dieser Anhang enthält Tabellen mit den Informationen zu den Studiencharakteristika (Tabelle 184), den relevanten Ein- / Ausschlusskriterien und der Charakterisierung der antidepressiven Therapie (Tabelle 185), der Charakterisierung der Patienten in der Studie (Tabelle 186) und den Definitionen der relevanten Zielkriterien (Tabelle 187). Die relevanten Zielkriterien ergeben sich aus der Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung (berücksichtigte Endpunkte, Abschnitt 4.2.2) und den erhältlichen Angaben aus der Publikation Cutler 2009. Die Publikation enthielt Ergebnisse zu den Endpunkten Remission, Ansprechen (beide über die MADRS definiert, siehe Tabelle 187) und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, welche in Tabelle 188, Tabelle 189 und Tabelle 190 dargestellt werden.

Für diese Endpunkte wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse der MTC Meta-Analyse unter Einschluss der Daten von Cutler 2009 berechnet, anhand derer die Auswirkung der Nichtberücksichtigung der Studie auf das Hauptergebnis überprüft wurde. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu allen verfügbaren Endpunkten sind in Tabelle 191, Tabelle 192 und Tabelle 193 enthalten. Für den Endpunkt Remission wurden in Cutler 2009 3 verschiedene Schwellenwerte verwendet:  $MADRS \leq 8$  (primär geplant),  $MADRS \leq 10$  (post hoc) und  $MADRS \leq 12$  (post hoc). Den Berechnungen der MTC Meta-Analyse wurden die Daten zum Schwellenwert  $MADRS \leq 10$  zugrunde gelegt, sodass die Konsistenz mit den vorgeschalteten Nutzenbewertungen gegeben ist. Dass dies eine Post-hoc-Analyse der Studie ist, ist in diesem Zusammenhang unproblematisch, da die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung eher gering ist. Dargestellt werden die Ergebnisse aus der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3) sowie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach der Ergänzung der Daten von Cutler 2009 (aus dem konsistenten Netzwerk und aus dem Netzwerk, das alle Studien enthält). Ebenfalls abgebildet ist das Ergebnis aus den direkten Vergleichen, sofern vorhanden. Diese Werte (MTC-Ergebnisse vor und nach Einschluss von Cutler 2009) wurden genutzt, um den Einfluss des Einschlusses der Daten aus der Publikation Cutler 2009 in den Studienpool auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu untersuchen.

Die Konsistenzprüfung der Netzwerke zu den Endpunkten Remission und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erbrachte auch unter Hinzunahme der Studie Cutler 2009 den Ausschluss der gleichen Studien (somit auch dieselbe Studienanzahl) wie im Hauptergebnis. Einzig im Netzwerk zum Ansprechen wurden im Zuge der Konsistenzprüfung 2 Studien weniger ausgeschlossen. Die beobachteten Änderungen für die Effektschätzer der MTC-Ergebnisse nach Einschluss der Daten aus der Publikation Cutler 2009 lagen jedoch für alle Endpunkte im Bereich der zweiten Nachkommastelle. Die Konfidenzintervalle waren zum Teil leicht schmaler, was mit der erhöhten Präzision durch die Hinzunahme einer weiteren Studie zusammenhängt. Dies führte in einem Fall (SSRI vs. Duloxetin im Endpunkt Remission) zu einer Änderung der Signifikanz eines Schätzers. Die obere Grenze der

betroffenen Intervalle lag jedoch in beiden Fällen sehr nah am Nulleffekt (Hauptergebnis ohne Cutler 2009: 0,88 [0,73; 1,02], MTC konsistent mit Cutler 2009: 0,87 [0,77; 0,998]). Insgesamt werden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse nicht als Einschränkung des Hauptergebnisses der Nutzenbewertung angesehen. Ob die Änderungen im Kontext der Effizienzgrenzen eine relevante Änderung bedeuten, wurde anhand der Effektschätzer der Sensitivitätsanalyse und des sich daraus ergebenden Verlaufs der Effizienzgrenze eingeschätzt.

Im Endpunkt Remission würde die Effizienzgrenze weiterhin von Placebo zu TZA und schließlich zu Agomelatin verlaufen. Hierbei hätte das erste Segment von Placebo zu TZA die gleiche Steigung, das zweite Segment von TZA zu Agomelation wäre etwas steiler. Da aber alle Prüfsubstanzen unterhalb von TZA liegen, werden sie im Abgleich mit dem ersten Segment aus Placebo und TZA ausgewertet. Für Venlafaxin und Bupropion ergibt sich hieraus keine Änderung gegenüber den alten Analysen, Duloxetin erreicht dieselbe Remission wie Venlafaxin (geringe Änderung: OR um 0,02 höher) und Mirtazapin liegt geringfügig niedriger (OR um 0,02 geringer). Unter Verwendung der neuen Effektschätzer wäre daher eine kleine Abweichung der NHB-Werte möglich für Mirtazapin und Duloxetin. Jedoch ist diese Abweichung durch die Unsicherheitsintervalle der PSA abgedeckt.

Im Endpunkt Ansprechen würde die Effizienzgrenze weiterhin von Placebo zu TZA verlaufen. Hierbei würde der Verlauf der Effizienzgrenze nahezu gleich bleiben. Für Duloxetin, Venlafaxin und Bupropion ergibt sich eine lediglich geringe Änderung gegenüber den alten Analysen, für Mirtazapin hingegen unter Umständen eine deutlichere Änderung (OR um 0,07 höher). Unter Verwendung der neuen Effektschätzer wäre daher eine kleine Abweichung der NHB-Werte möglich für Duloxetin, Venlafaxin und Bupropion und eine möglicherweise deutlichere Abweichung für Mirtazapin. Jedoch sind auch diese Abweichungen durch die Unsicherheitsintervalle der PSA abgedeckt.

Im Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ konnte bereits vorher keine Effizienzgrenze ermittelt werden. Daher ist eine weitergehende Aussage nicht möglich.

Insgesamt sind daher im studienbelegten Zeithorizont in den Endpunkten Remission und Ansprechen keine deutlichen Änderungen in der jeweiligen Effizienzgrenze und lediglich geringe Abweichungen in der jeweiligen Lage der Punktwertepaare einzelner Prüfsubstanzen zu sehen (Ausnahme: Mirtazapin im Endpunkt Ansprechen). Die jeweiligen NHB-Werte könnten zwar geringfügig abweichen von denen der Basisfallanalyse im Vorbericht. Die Abweichung wurde jedoch im Rahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse (PSA) untersucht und dargestellt. Anzumerken ist, dass die Konfidenzintervalle der neuen MTC-Schätzer etwas enger sind, sodass anzunehmen ist, dass auch das Unsicherheitsintervall der PSA sich etwas ändern würde.

Im 12-Monats-Zeitraum könnten sich deutlichere Abweichungen in der jeweiligen Lage der Punktwertepaare der Prüfsubstanzen Duloxetin, Venlafaxin und Mirtazapin bei Einsatz der



neuen MTC-Schätzer ergeben, da hier Ansprechen, Remission, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ sowie Rückfall „zusammenspielen“ über einen längeren Zeitraum. Es wurden jedoch keine neuen Daten zu Rückfall und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus Langzeitstudien angegeben, sodass eine Abweichung lediglich basierend auf den neuen MTC-Schätzern für Ansprechen und Remission anzunehmen ist. Da im 12-Monats-Zeitraum keine Effizienzgrenze gebildet werden konnte und daher auch keine NHB-Berechnung erfolgte, wurde dieser Analysezeithorizont auch nicht in den Sensitivitätsanalysen weiter untersucht.

Tabelle 184: Charakterisierung der ergänzenden Studie Cutler 2009

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Quetiapin vs. Duloxetin vs. Placebo</b>					
Cutler 2009	RCT, doppelblind, parallel 1. Quetiapin XR 150 mg <sup>b</sup> 2. Quetiapin XR 300 mg <sup>b</sup> 3. Duloxetin 60 mg 4. Placebo	8 Wochen (6 Wochen randomisierte Behandlung; 2 Wochen Nachbeobachtung, Medikament abgesetzt / Ausschleichphase)	Gesamtzahl: 612 152 (Quetiapin) <sup>b</sup> 152 (Quetiapin) <sup>b</sup> 151 (Duloxetin) 157 (Placebo)	38 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika Zeitraum: April 2006 bis Mai 2007	<b>primär:</b> MADRS Total Score <b>sekundär:</b> MADRS-Response, MADRS-Remission, unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.					
b: Die beiden Studienarme mit Quetiapin werden nachfolgend nicht weiter betrachtet, da Quetiapin für das untersuchte Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist.					
N: Zahl der randomisierten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus, XR: verzögerte Freisetzung (extended release)					

Tabelle 185: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien und antidepressive Therapie der ergänzenden Studie Cutler 2009

Studie (Bezeichnung)	Einschlusskriterien <sup>a</sup>	Ausschlusskriterien	Studienmedikation Tagesdosis / Prozent der maximal erlaubten Tagesdosis <sup>b</sup>
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>			
Cutler 2009	Alter 18–65 Jahre Diagnose: MDD (einzelne Episode oder wiederkehrend) nach DSM-IV, HAM-D-Gesamtscore von $\geq 22$ und HAMD Item 1 (depressive Stimmung) Score $\geq 2$ bei Teilnehmerregistrierung und Randomisierung	Diagnose mit einer DSM-IV Achse I-Erkrankung abweichend von MDD innerhalb von 6 Monaten vor der Teilnehmerregistrierung, jegliche DSM-IV Achse II-Erkrankung, Dauer der bestehenden MDD-Episode länger als 12 Monate oder war kürzer als 4 Wochen, unzureichender Response für mindestens 6 Wochen Behandlung mit 2 oder mehreren Klassen von Antidepressiva während der bestehenden Episode, klinisch bedeutsame interne Erkrankung (einschließlich Diabetes mellitus), bestehendes ernsthaftes Suizidrisiko oder mörderisches Risiko	1. Duloxetin 60 mg / 50 % 2. Placebo
<p>a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Behandlungsart, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Symptombdauer, Altersbeschränkung und Informationen zu Rezidiv und / oder Ersterkrankung.</p> <p>b: Berechnet anhand der maximal in Deutschland zugelassenen Tagesdosis (Quelle: relevante Fachinformationen).</p> <p>DSM-IV: Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, k. A.: keine Angabe, MDD: Major Depressive Disorder, vs.: versus</p>			

Tabelle 186: Charakterisierung der Population der ergänzenden Studie Cutler 2009

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] Mittel (SD)	Geschlecht w / m [%]	HAMD zu Studienbeginn Mittel (SD)	MADRS zu Studienbeginn Mittel (SD)	Studien- abbrucher n (%)
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>						
Cutler 2009						
Duloxetin 60 mg	151	40,2 (12,5)	62,4 / 37,6	25,2 (2,6)	30,4 (4,5)	46 (30,5)
Placebo	157	42,3 (11,5)	64,5 / 35,5	25,2 (2,7)	30,3 (5,0)	33 (21,0)
HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, Mittel: Mittelwert, N: Zahl der randomisierten Patienten, n: Zahl der Patienten mit Ereignis, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich						

Tabelle 187: Definitionen für Remission, Ansprechen und Rückfall in der ergänzenden Studie Cutler 2009

Studie Gruppe	Definition Remission <sup>a</sup>	Definition Ansprechen <sup>a</sup>
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>		
Cutler 2009	MADRS ≤ 8 MADRS ≤ 10 und ≤ 12	≥ 50 % Reduktion im MADRS Total Score seit Studienbeginn
a: keine Remissionsraten und Ansprechraten auf HAMD berechnet / berichtet HAMD: Hamilton Depression (Rating) Scale, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale		

Tabelle 188: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der ergänzenden Studie Cutler 2009: Remissionsraten in der MADRS

Studie Gruppe	N	Remissionsrate MADRS ≤ 8 n (%) <sup>a</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>				
Cutler 2009				
Duloxetin 60 mg	141	45 <sup>b</sup> (31,9)	< 0,05	
Placebo	152	31 <sup>b</sup> (20,4)		
	N	Remissionsrate MADRS ≤ 10 n (%) <sup>a, c, d</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
Duloxetin 60 mg	141	55 <sup>b</sup> (39,0)	< 0,05	
Placebo	152	42 <sup>b</sup> (27,6)		
	N	Remissionsrate MADRS ≤ 12 n (%) <sup>a, d</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
Duloxetin 60 mg	141	64 <sup>b</sup> (45,4)	< 0,05	
Placebo	152	48 <sup>b</sup> (31,6)		
a: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung b: Patientenzahl zurückgerechnet aus Prozent der Remissionsrate und Anzahl der Patienten in der Auswertung c: Auswertung wurde in Mixed Treatment Comparison Meta-Analyse weitergeführt d: Daten wurden post hoc ausgewertet  ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis				

Tabelle 189: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der ergänzenden Studie Cutler 2009: Ansprechraten in der MADRS

Studie Gruppe	N	Ansprechraten MADRS n (%) <sup>a</sup>	Behandlungsunterschied <sup>a</sup> p-Wert	
			Placebo- kontrolle	Aktiv- kontrolle
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>				
Cutler 2009				
Duloxetin 60 mg	141	70 <sup>b</sup> (49,6)	< 0,05	
Placebo	152	55 <sup>b</sup> (36,2)		
a: wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung b: Patientenzahl zurückgerechnet aus Prozent der Ansprechraten und Anzahl der Patienten in Auswertung ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last Observation Carried Forward, MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis				

Tabelle 190: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus der ergänzenden Studie Cutler 2009: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ (Akutstudien)

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)</b>
<b>Duloxetin vs. Placebo</b>		
Cutler 2009		
Duloxetin 60 mg	149	20 (13,1)
Placebo	157	7 (4,5)
N: Zahl der Patienten in der Auswertung, n: Zahl der Patienten mit Ereignis		

Tabelle 191: Remission, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent)

Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009			
		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]	
DIC			135,76	116,85			137,00	118,52	
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,91 [1,56; 2,34]	1,85 [1,60; 2,13]	1,72 [1,48; 2,01]	13	1,89 [1,57; 2,27]	1,83 [1,58; 2,11]	1,74 [1,46; 1,97]
	Venlafaxin vs. Placebo	9	1,97 [1,64; 2,35]	1,79 [1,56; 2,08]	1,74 [1,53; 2,00]	9	1,97 [1,64; 2,35]	1,81 [1,58; 2,07]	1,74 [1,49; 1,99]
	Mirtazapin vs. Placebo	1	1,32 [0,69; 2,52]	1,72 [1,38; 2,10]	1,66 [1,32; 2,04]	1	1,32 [0,69; 2,52]	1,74 [1,39; 2,14]	1,64 [1,32; 2,04]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,46 [1,18; 1,82]	1,38 [1,10; 1,74]	1,39 [1,10; 1,76]	4	1,46 [1,18; 1,82]	1,43 [1,13; 1,77]	1,39 [1,14; 1,68]
	SSRI vs. Placebo	18	1,43 [1,24; 1,64]	1,60 [1,41; 1,78]	1,51 [1,32; 1,71]	18	1,43 [1,24; 1,64]	1,60 [1,40; 1,79]	1,51 [1,34; 1,68]
	TZA vs. Placebo	1	1,81 [1,06; 3,09]	1,88 [1,22; 2,72]	1,82 [1,17; 2,68]	1	1,81 [1,06; 3,09]	1,84 [1,20; 2,67]	1,82 [1,23; 2,67]
	Agomelatin vs. Placebo	2	1,63 [0,97; 2,74]	2,02 [1,34; 2,95]	1,96 [1,31; 2,78]	2	1,63 [0,97; 2,74]	1,97 [1,31; 2,84]	2,00 [1,36; 2,77]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin			0,97 [0,82; 1,17]	1,01 [0,84; 1,20]			1,00 [0,82; 1,18]	1,01 [0,86; 1,22]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,93 [0,74; 1,16]	0,96 [0,75; 1,22]			0,96 [0,74; 1,20]	0,95 [0,77; 1,18]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,75 [0,59; 0,96]	0,81 [0,62; 1,05]			0,79 [0,58; 1,01]	0,80 [0,63; 1,02]
	SSRI vs. Duloxetin	9	0,90 [0,75; 1,10]	0,87 [0,74; 1,00 <sup>b</sup> ]	0,88 [0,75; 1,03]	9	0,90 [0,75; 1,10]	0,88 [0,73; 1,02]	0,87 [0,77; 1,00 <sup>c</sup> ]
	TZA vs. Duloxetin			1,02 [0,64; 1,52]	1,06 [0,67; 1,59]			1,01 [0,64; 1,52]	1,05 [0,71; 1,55]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,10 [0,72; 1,58]	1,14 [0,74; 1,67]			1,09 [0,70; 1,58]	1,16 [0,79; 1,68]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,98 [0,56; 1,69]	0,96 [0,77; 1,17]	0,96 [0,77; 1,17]	1	0,98 [0,56; 1,69]	0,96 [0,78; 1,19]	0,95 [0,76; 1,17]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,72 [0,54; 0,96]	0,77 [0,61; 0,98]	0,80 [0,64; 1,01]	2	0,72 [0,54; 0,96]	0,79 [0,62; 1,01]	0,80 [0,64; 0,99]
	SSRI vs. Venlafaxin	17	0,89 [0,78; 1,02]	0,90 [0,78; 1,01]	0,87 [0,77; 0,98]	17	0,89 [0,78; 1,02]	0,88 [0,79; 0,99]	0,87 [0,76; 0,97]
	TZA vs. Venlafaxin	3	1,01 [0,58; 1,72]	1,05 [0,66; 1,52]	1,05 [0,69; 1,54]	3	1,01 [0,58; 1,72]	1,02 [0,67; 1,48]	1,05 [0,69; 1,51]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	1	1,33 [0,80; 2,22]	1,13 [0,74; 1,59]	1,13 [0,76; 1,60]	1	1,33 [0,80; 2,22]	1,09 [0,71; 1,60]	1,15 [0,77; 1,62]

(Fortsetzung)

Tabelle 191: Remission, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
Mirta-zapin	Bupropion vs. Mirtazapin	10		0,81 [0,60; 1,10]	0,85 [0,63; 1,15]	10		0,83 [0,61; 1,12]	0,85 [0,63; 1,13]
	SSRI vs. Mirtazapin		0,92 [0,76; 1,10]	0,94 [0,77; 1,13]	0,92 [0,77; 1,09]		0,92 [0,76; 1,10]	0,92 [0,77; 1,10]	0,93 [0,76; 1,09]
	TZA vs. Mirtazapin			1,10 [0,68; 1,69]	1,11 [0,70; 1,70]			1,07 [0,66; 1,66]	1,12 [0,73; 1,67]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,19 [0,75; 1,75]	1,20 [0,76; 1,78]			1,15 [0,71; 1,76]	1,23 [0,80; 1,76]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,92; 1,44]	1,10 [0,83; 1,39]			1,13 [0,88; 1,44]	1,10 [0,87; 1,35]
	TZA vs. Bupropion			1,38 [0,83; 2,07]	1,32 [0,80; 2,04]			1,31 [0,80; 2,02]	1,32 [0,83; 1,97]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,48 [0,90; 2,30]	1,43 [0,92; 2,17]			1,40 [0,88; 2,15]	1,45 [0,94; 2,06]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,17 [0,76; 1,73]	1,21 [0,79; 1,80]			1,16 [0,75; 1,69]	1,21 [0,81; 1,74]
	Agomelatin vs. SSRI			1,26 [0,84; 1,79]	1,30 [0,87; 1,85]			1,24 [0,80; 1,82]	1,32 [0,89; 1,87]
TZA	Agomelatin vs. TZA			1,12 [0,62; 1,92]	1,13 [0,63; 1,95]			1,12 [0,62; 1,91]	1,14 [0,66; 1,88]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang H dargestellt.  
b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Ergebnisses basierend auf allen Studien ist 1,0030.  
c: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI ist 0,9983.

CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+Maprotilin)



Tabelle 192: Ansprechen, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
	DIC			217,31	196,34			220,57	204,91
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	1,99 [1,65; 2,39]	1,81 [1,58; 2,08]	1,68 [1,43; 1,93]	13	1,96 [1,66; 2,33]	1,80 [1,58; 2,05]	1,69 [1,47; 1,90]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,15 [1,89; 2,45]	2,06 [1,85; 2,29]	2,08 [1,88; 2,30]	18	2,15 [1,89; 2,45]	2,07 [1,85; 2,30]	2,06 [1,87; 2,28]
	Mirtazapin vs. Placebo	10	1,87 [1,36; 2,58]	1,94 [1,61; 2,30]	1,84 [1,58; 2,18]	10	1,87 [1,36; 2,58]	1,93 [1,62; 2,29]	1,91 [1,62; 2,25]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,48 [1,20; 1,82]	1,48 [1,16; 1,86]	1,51 [1,22; 1,82]	4	1,48 [1,20; 1,82]	1,50 [1,18; 1,88]	1,48 [1,19; 1,79]
	SSRI vs. Placebo	19	1,56 [1,37; 1,79]	1,71 [1,53; 1,90]	1,62 [1,46; 1,79]	19	1,56 [1,37; 1,79]	1,70 [1,54; 1,88]	1,66 [1,50; 1,84]
	TZA vs. Placebo	2	1,36 [0,90; 2,07]	2,06 [1,60; 2,60]	2,27 [1,76; 2,88]	2	1,36 [0,90; 2,07]	2,08 [1,61; 2,62]	2,28 [1,72; 2,98]
	Agomelatin vs. Placebo	4	1,72 [1,34; 2,22]	2,06 [1,64; 2,59]	2,02 [1,63; 2,48]	4	1,72 [1,34; 2,22]	2,04 [1,58; 2,61]	2,04 [1,63; 2,52]
	Trazodon vs. Placebo	2	1,22 [0,72; 2,07]	1,17 [0,77; 1,71]	1,21 [0,78; 1,70]	2	1,22 [0,72; 2,07]	1,17 [0,75; 1,68]	1,19 [0,80; 1,71]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	1,33 [0,93; 1,92]	1,14 [0,98; 1,34]	1,25 [1,07; 1,44]	2	1,33 [0,93; 1,92]	1,15 [0,98; 1,33]	1,23 [1,06; 1,40]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			1,07 [0,86; 1,31]	1,11 [0,91; 1,36]			1,08 [0,88; 1,29]	1,14 [0,93; 1,36]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,82 [0,62; 1,07]	0,91 [0,69; 1,17]			0,84 [0,64; 1,07]	0,88 [0,70; 1,11]
	SSRI vs. Duloxetin	9	1,02 [0,83; 1,23]	0,95 [0,82; 1,09]	0,97 [0,84; 1,11]	9	1,02 [0,83; 1,23]	0,95 [0,82; 1,09]	0,99 [0,86; 1,12]
	TZA vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,47]	1,36 [1,02; 1,75]			1,16 [0,86; 1,53]	1,36 [1,01; 1,80]
	Agomelatin vs. Duloxetin			1,14 [0,87; 1,48]	1,22 [0,93; 1,57]			1,14 [0,84; 1,50]	1,22 [0,94; 1,54]
	Trazodon vs. Duloxetin			0,65 [0,41; 0,96]	0,73 [0,44; 1,07]			0,65 [0,41; 0,96]	0,71 [0,47; 1,02]

(Fortsetzung)

Tabelle 192: Ansprechen, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	1,30 [0,78; 2,13]	0,94 [0,78; 1,12]	0,89 [0,76; 1,06]	1	1,30 [0,78; 2,13]	0,94 [0,78; 1,10]	0,93 [0,79; 1,10]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,70 [0,52; 0,94]	0,72 [0,55; 0,91]	0,73 [0,59; 0,89]	2	0,70 [0,52; 0,94]	0,73 [0,57; 0,92]	0,72 [0,58; 0,88]
	SSRI vs. Venlafaxin	23	0,83 [0,74; 0,94]	0,83 [0,74; 0,92]	0,78 [0,70; 0,86]	23	0,83 [0,74; 0,94]	0,82 [0,74; 0,91]	0,81 [0,73; 0,88]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,02 [0,74; 1,41]	1,00 [0,79; 1,25]	1,09 [0,84; 1,37]	10	1,02 [0,74; 1,41]	1,01 [0,79; 1,27]	1,10 [0,84; 1,40]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	1,25 [0,85; 1,85]	1,00 [0,79; 1,28]	0,97 [0,78; 1,22]	2	1,25 [0,85; 1,85]	0,99 [0,75; 1,27]	0,99 [0,79; 1,23]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	0,71 [0,38; 1,33]	0,57 [0,38; 0,83]	0,58 [0,37; 0,82]	2	0,71 [0,38; 1,33]	0,57 [0,37; 0,82]	0,58 [0,38; 0,83]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,77 [0,57; 1,04]	0,83 [0,63; 1,05]			0,78 [0,58; 1,02]	0,78 [0,60; 0,97]
	SSRI vs. Mirtazapin	10	0,92 [0,72; 1,16]	0,89 [0,75; 1,04]	0,88 [0,75; 1,00] <sup>b</sup>	10	0,92 [0,72; 1,16]	0,88 [0,75; 1,04]	0,87 [0,75; 1,01]
	TZA vs. Mirtazapin	1	1,45 [0,53; 3,85]	1,07 [0,80; 1,39]	1,24 [0,93; 1,61]	1	1,45 [0,53; 3,85]	1,08 [0,81; 1,40]	1,20 [0,86; 1,59]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			1,07 [0,80; 1,44]	1,10 [0,85; 1,40]			1,06 [0,79; 1,41]	1,07 [0,81; 1,38]
	Trazodon vs. Mirtazapin	1	0,63 [0,27; 1,47]	0,61 [0,38; 0,90]	0,66 [0,42; 0,95]	1	0,63 [0,27; 1,47]	0,61 [0,39; 0,90]	0,63 [0,40; 0,90]
Bupropion	SSRI vs. Bupropion			1,17 [0,90; 1,50]	1,08 [0,87; 1,34]			1,15 [0,89; 1,45]	1,14 [0,91; 1,39]
	TZA vs. Bupropion			1,41 [1,02; 1,92]	1,51 [1,11; 2,01]			1,40 [1,01; 1,88]	1,56 [1,11; 2,15]
	Agomelatin vs. Bupropion			1,40 [1,02; 1,89]	1,35 [1,02; 1,77]			1,38 [0,98; 1,88]	1,40 [1,02; 1,82]
	Trazodon vs. Bupropion			0,80 [0,49; 1,22]	0,80 [0,51; 1,17]			0,79 [0,49; 1,21]	0,82 [0,50; 1,21]
SSRI	TZA vs. SSRI			1,21 [0,95; 1,53]	1,41 [1,10; 1,78]			1,23 [0,95; 1,56]	1,38 [1,03; 1,79]
	Agomelatin vs. SSRI	1	1,44 [0,90; 2,31]	1,21 [0,94; 1,54]	1,25 [1,00; 1,56] <sup>c</sup>	1	1,44 [0,90; 2,31]	1,20 [0,92; 1,54]	1,23 [0,97; 1,53]
	Trazodon vs. SSRI			0,69 [0,45; 1,01]	0,75 [0,48; 1,06]			0,69 [0,44; 1,00] <sup>d</sup>	0,72 [0,48; 1,03]

(Fortsetzung)

Tabelle 192: Ansprechen, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1		1,01 [0,71; 1,38]	0,91 [0,64; 1,25]	1		0,99 [0,69; 1,34]	0,91 [0,64; 1,26]
	Trazodon vs. TZA		0,27 [0,12; 0,61]	0,58 [0,35; 0,86]	0,54 [0,35; 0,78]		0,27 [0,12; 0,61]	0,57 [0,36; 0,87]	0,53 [0,33; 0,76]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin			0,58 [0,36; 0,87]	0,60 [0,38; 0,94]			0,58 [0,36; 0,91]	0,59 [0,38; 0,89]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang H dargestellt.  
 b: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 1,0002168.  
 c: Der genaue Wert der unteren Grenze des CrI des Hauptergebnisses ist 0,9976651.  
 d: Der genaue Wert der oberen Grenze des CrI ist 1,0020 und schließt somit den Nulleffekt ein.  
 CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+Maprotilin)

Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
	DIC			197,18	167,31			198,16	168,14
Placebo	Duloxetin vs. Placebo	12	2,22 [1,55; 3,19]	2,89 [2,16; 3,80]	3,53 [2,66; 4,59]	13	2,31 [1,65; 3,22]	2,93 [2,21; 3,80]	3,49 [2,67; 4,51]
	Venlafaxin vs. Placebo	18	2,47 [1,81; 3,37]	2,28 [1,87; 2,79]	2,41 [1,99; 2,87]	18	2,47 [1,81; 3,37]	2,30 [1,87; 2,81]	2,40 [2,00; 2,90]
	Mirtazapin vs. Placebo	2	2,75 [1,28; 5,93]	2,23 [1,53; 3,16]	2,18 [1,56; 2,96]	2	2,75 [1,28; 5,93]	2,25 [1,54; 3,18]	2,17 [1,55; 2,98]
	Bupropion vs. Placebo	4	1,00 <sup>b</sup> [0,61; 1,65]	1,33 [0,79; 2,05]	1,25 [0,75; 1,95]	4	1,00 <sup>b</sup> [0,61; 1,65]	1,32 [0,78; 2,07]	1,25 [0,76; 1,93]
	Fluoxetin vs. Placebo	11	1,27 [0,88; 1,84]	1,41 [1,08; 1,82]	1,37 [1,07; 1,73]	11	1,27 [0,88; 1,84]	1,42 [1,09; 1,83]	1,36 [1,06; 1,72]
	Escitalopram vs. Placebo			1,81 [0,60; 4,22]	1,84 [0,71; 3,87]			1,82 [0,61; 4,20]	1,84 [0,70; 3,92]
	Paroxetin vs. Placebo	7	2,13 [1,43; 3,17]	2,40 [1,76; 3,17]	2,76 [2,08; 3,59]	7	2,13 [1,43; 3,17]	2,42 [1,77; 3,20]	2,75 [2,07; 3,58]
	Sertralin vs. Placebo	1	3,36 [1,17; 9,70]	1,40 [0,81; 2,23]	0,77 [0,35; 1,38]	1	3,36 [1,17; 9,70]	1,41 [0,81; 2,22]	0,78 [0,35; 1,47]
	Fluvoxamin vs. Placebo			1,62 [0,68; 3,22]	1,55 [0,73; 2,83]			1,61 [0,69; 3,14]	1,54 [0,68; 2,86]
	TZA vs. Placebo	1	2,25 [0,88; 5,75]	2,50 [1,62; 3,68]	2,35 [1,56; 3,43]	1	2,25 [0,88; 5,75]	2,52 [1,63; 3,89]	2,33 [1,57; 3,32]
	Agomelatin vs. Placebo	4	0,95 [0,47; 1,91]	0,89 [0,50; 1,47]	0,94 [0,53; 1,48]	4	0,95 [0,47; 1,91]	0,91 [0,50; 1,49]	0,92 [0,53; 1,46]
	Trazodon vs. Placebo	1	2,27 [0,95; 5,44]	2,60 [1,19; 4,96]	2,63 [1,27; 4,78]	1	2,27 [0,95; 5,44]	2,63 [1,19; 5,09]	2,60 [1,29; 4,72]

(Fortsetzung)

Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
Duloxetin	Venlafaxin vs. Duloxetin	2	0,56 [0,36; 0,86]	0,80 [0,59; 1,07]	0,69 [0,52; 0,91]	2	0,56 [0,36; 0,86]	0,80 [0,59; 1,06]	0,70 [0,53; 0,90]
	Mirtazapin vs. Duloxetin			0,78 [0,50; 1,17]	0,63 [0,42; 0,90]			0,78 [0,51; 1,16]	0,63 [0,43; 0,90]
	Bupropion vs. Duloxetin			0,47 [0,26; 0,76]	0,36 [0,20; 0,60]			0,46 [0,25; 0,76]	0,36 [0,21; 0,60]
	Fluoxetin vs. Duloxetin	2	0,60 [0,19; 1,92]	0,50 [0,35; 0,69]	0,39 [0,28; 0,54]	2	0,60 [0,19; 1,92]	0,49 [0,35; 0,69]	0,39 [0,29; 0,53]
	Escitalopram vs. Duloxetin			0,64 [0,20; 1,51]	0,53 [0,19; 1,16]			0,63 [0,20; 1,49]	0,54 [0,19; 1,17]
	Paroxetin vs. Duloxetin	5	0,76 [0,50; 1,15]	0,84 [0,59; 1,15]	0,79 [0,58; 1,07]	5	0,76 [0,50; 1,15]	0,83 [0,59; 1,14]	0,80 [0,59; 1,06]
	Sertralin vs. Duloxetin			0,49 [0,27; 0,82]	0,22 [0,10; 0,42]			0,49 [0,27; 0,80]	0,23 [0,10; 0,43]
	Fluvoxamin vs. Duloxetin			0,57 [0,23; 1,14]	0,45 [0,21; 0,83]			0,56 [0,23; 1,12]	0,45 [0,19; 0,85]
	TZA vs. Duloxetin			0,88 [0,53; 1,36]	0,68 [0,43; 1,04]			0,87 [0,53; 1,35]	0,68 [0,43; 1,01]
	Agomelatin vs. Duloxetin			0,31 [0,17; 0,54]	0,27 [0,15; 0,44]			0,31 [0,16; 0,54]	0,27 [0,15; 0,44]
	Trazodon vs. Duloxetin			0,92 [0,40; 1,82]	0,76 [0,35; 1,44]			0,91 [0,40; 1,81]	0,76 [0,37; 1,43]

(Fortsetzung)

Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
Venlafaxin	Mirtazapin vs. Venlafaxin	1	0,69 [0,37; 1,28]	0,98 [0,68; 1,36]	0,91 [0,66; 1,22]	1	0,69 [0,37; 1,28]	0,98 [0,68; 1,37]	0,91 [0,66; 1,22]
	Bupropion vs. Venlafaxin	2	0,83 [0,43; 1,61]	0,59 [0,34; 0,91]	0,52 [0,30; 0,83]	2	0,83 [0,43; 1,61]	0,58 [0,34; 0,92]	0,52 [0,31; 0,83]
	Fluoxetin vs. Venlafaxin	16	0,67 [0,54; 0,83]	0,62 [0,49; 0,77]	0,57 [0,46; 0,70]	16	0,67 [0,54; 0,83]	0,62 [0,49; 0,77]	0,57 [0,46; 0,69]
	Escitalopram vs. Venlafaxin	1	0,71 [0,32; 1,56]	0,79 [0,27; 1,82]	0,76 [0,30; 1,59]	1	0,71 [0,32; 1,56]	0,79 [0,27; 1,80]	0,77 [0,29; 1,60]
	Paroxetin vs. Venlafaxin	4	0,93 [0,50; 1,72]	1,06 [0,77; 1,40]	1,15 [0,83; 1,49]	4	0,93 [0,50; 1,72]	1,05 [0,77; 1,40]	1,15 [0,87; 1,49]
	Sertralin vs. Venlafaxin	4	0,77 [0,47; 1,25]	0,62 [0,36; 0,96]	0,32 [0,15; 0,57]	4	0,77 [0,47; 1,25]	0,61 [0,36; 0,95]	0,32 [0,15; 0,61]
	Fluvoxamin vs. Venlafaxin	1	1,34 [0,30; 6,02]	0,71 [0,30; 1,42]	0,65 [0,31; 1,18]	1	1,34 [0,30; 6,02]	0,70 [0,30; 1,36]	0,64 [0,28; 1,19]
	TZA vs. Venlafaxin	10	1,03 [0,71; 1,49]	1,10 [0,74; 1,56]	0,98 [0,68; 1,38]	10	1,03 [0,71; 1,49]	1,09 [0,74; 1,59]	0,97 [0,67; 1,35]
	Agomelatin vs. Venlafaxin	2	0,27 [0,13; 0,55]	0,39 [0,22; 0,64]	0,39 [0,22; 0,61]	2	0,27 [0,13; 0,55]	0,40 [0,22; 0,65]	0,39 [0,22; 0,60]
	Trazodon vs. Venlafaxin	2	1,11 [0,56; 2,22]	1,15 [0,53; 2,17]	1,09 [0,53; 1,97]	2	1,11 [0,56; 2,22]	1,15 [0,53; 2,19]	1,09 [0,55; 1,96]
Mirtazapin	Bupropion vs. Mirtazapin			0,62 [0,32; 1,04]	0,59 [0,32; 0,99]			0,60 [0,32; 1,04]	0,59 [0,33; 0,99]
	Fluoxetin vs. Mirtazapin	3	0,55 [0,31; 0,97]	0,65 [0,44; 0,93]	0,64 [0,45; 0,87]	3	0,55 [0,31; 0,97]	0,65 [0,44; 0,93]	0,64 [0,45; 0,88]
	Escitalopram vs. Mirtazapin			0,83 [0,26; 2,02]	0,86 [0,31; 1,88]			0,83 [0,26; 1,99]	0,87 [0,31; 1,90]
	Paroxetin vs. Mirtazapin	4	1,56 [1,01; 2,38]	1,10 [0,74; 1,55]	1,29 [0,93; 1,75]	4	1,56 [1,01; 2,38]	1,10 [0,74; 1,55]	1,30 [0,91; 1,77]
	Sertralin vs. Mirtazapin	1	0,23 [0,08; 0,61]	0,64 [0,35; 1,06]	0,36 [0,17; 0,64]	1	0,23 [0,08; 0,61]	0,64 [0,35; 1,04]	0,36 [0,17; 0,66]
	Fluvoxamin vs. Mirtazapin	2	0,60 [0,31; 1,18]	0,73 [0,33; 1,36]	0,71 [0,36; 1,26]	2	0,60 [0,31; 1,18]	0,72 [0,34; 1,33]	0,71 [0,34; 1,26]
	TZA vs. Mirtazapin	1	0,95 [0,06; 15,54]	1,15 [0,67; 1,84]	1,10 [0,67; 1,72]	1	0,95 [0,06; 15,54]	1,15 [0,68; 1,86]	1,10 [0,67; 1,70]
	Agomelatin vs. Mirtazapin			0,41 [0,21; 0,73]	0,44 [0,24; 0,73]			0,42 [0,21; 0,73]	0,44 [0,23; 0,73]
	Trazodon vs. Mirtazapin			1,20 [0,51; 2,42]	1,23 [0,56; 2,37]			1,21 [0,51; 2,45]	1,23 [0,58; 2,38]

(Fortsetzung)

Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
Bupropion	Fluoxetin vs. Bupropion			1,13 [0,65; 1,87]	1,16 [0,67; 1,95]			1,14 [0,65; 1,89]	1,15 [0,66; 1,86]
	Escitalopram vs. Bupropion			1,44 [0,43; 3,66]	1,55 [0,53; 3,57]			1,46 [0,43; 3,67]	1,55 [0,50; 3,60]
	Paroxetin vs. Bupropion			1,92 [1,07; 3,22]	2,35 [1,31; 3,90]			1,94 [1,07; 3,25]	2,33 [1,31; 3,82]
	Sertralin vs. Bupropion			1,12 [0,53; 2,09]	0,65 [0,25; 1,34]			1,13 [0,53; 2,10]	0,66 [0,26; 1,38]
	Fluvoxamin vs. Bupropion			1,29 [0,47; 2,85]	1,32 [0,51; 2,74]			1,29 [0,48; 2,81]	1,30 [0,51; 2,67]
	TZA vs. Bupropion			1,99 [1,04; 3,54]	1,99 [1,05; 3,43]			2,02 [1,05; 3,53]	1,97 [1,05; 3,37]
	Agomelatin vs. Bupropion			0,71 [0,33; 1,37]	0,80 [0,36; 1,48]			0,73 [0,33; 1,38]	0,78 [0,37; 1,42]
	Trazodon vs. Bupropion			2,08 [0,81; 4,48]	2,24 [0,89; 4,65]			2,12 [0,81; 4,57]	2,20 [0,93; 4,41]
Fluoxetin	Escitalopram vs. Fluoxetin			1,29 [0,43; 3,04]	1,35 [0,52; 2,91]			1,29 [0,43; 2,98]	1,37 [0,51; 2,95]
	Paroxetin vs. Fluoxetin			1,73 [1,19; 2,38]	2,04 [1,47; 2,75]			1,72 [1,19; 2,39]	2,05 [1,48; 2,77]
	Sertralin vs. Fluoxetin			1,00 <sup>c</sup> [0,56; 1,62]	0,57 [0,26; 1,03]			1,00 [0,56; 1,60]	0,58 [0,26; 1,08]
	Fluvoxamin vs. Fluoxetin			1,16 [0,48; 2,31]	1,14 [0,53; 2,10]			1,15 [0,49; 2,24]	1,14 [0,51; 2,12]
	TZA vs. Fluoxetin			1,79 [1,13; 2,67]	1,73 [1,12; 2,58]			1,79 [1,13; 2,81]	1,73 [1,13; 2,53]
	Agomelatin vs. Fluoxetin	1	1,03 [0,20; 5,20]	0,64 [0,35; 1,07]	0,69 [0,38; 1,10]	1	1,03 [0,20; 5,20]	0,65 [0,35; 1,08]	0,69 [0,39; 1,10]
	Trazodon vs. Fluoxetin			1,87 [0,83; 3,63]	1,94 [0,93; 3,56]			1,88 [0,83; 3,68]	1,94 [0,94; 3,56]

(Fortsetzung)

Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
Escitalopram	Paroxetin vs. Escitalopram			1,70 [0,55; 4,03]	1,81 [0,68; 3,98]			1,68 [0,55; 4,02]	1,81 [0,68; 4,04]
	Sertralin vs. Escitalopram			0,98 [0,29; 2,46]	0,51 [0,15; 1,33]			0,97 [0,29; 2,42]	0,51 [0,15; 1,30]
	Fluvoxamin vs. Escitalopram			1,14 [0,27; 3,16]	1,02 [0,29; 2,58]			1,12 [0,28; 3,09]	1,01 [0,28; 2,59]
	TZA vs. Escitalopram			1,76 [0,55; 4,26]	1,54 [0,56; 3,46]			1,74 [0,56; 4,25]	1,52 [0,56; 3,44]
	Agomelatin vs. Escitalopram			0,62 [0,18; 1,60]	0,62 [0,20; 1,46]			0,63 [0,18; 1,61]	0,61 [0,20; 1,47]
	Trazodon vs. Escitalopram			1,82 [0,46; 4,94]	1,71 [0,53; 4,25]			1,83 [0,47; 4,98]	1,71 [0,51; 4,25]
Paroxetin	Sertralin vs. Paroxetin			0,59 [0,33; 0,98]	0,28 [0,13; 0,54]			0,59 [0,33; 0,97]	0,29 [0,13; 0,55]
	Fluvoxamin vs. Paroxetin			0,68 [0,29; 1,35]	0,57 [0,27; 1,05]			0,68 [0,29; 1,34]	0,57 [0,25; 1,05]
	TZA vs. Paroxetin			1,06 [0,65; 1,66]	0,87 [0,54; 1,42]			1,06 [0,64; 1,69]	0,86 [0,54; 1,30]
	Agomelatin vs. Paroxetin	1	0,97 [0,31; 3,09]	0,38 [0,20; 0,65]	0,34 [0,19; 0,56]	1	0,97 [0,31; 3,09]	0,38 [0,20; 0,65]	0,34 [0,19; 0,56]
	Trazodon vs. Paroxetin			1,10 [0,48; 2,20]	0,97 [0,44; 1,81]			1,11 [0,48; 2,22]	0,96 [0,46; 1,82]
Sertralin	Fluvoxamin vs. Sertralin			1,22 [0,46; 2,65]	2,24 [0,84; 4,98]			1,21 [0,46; 2,61]	2,23 [0,79; 5,03]
	TZA vs. Sertralin			1,90 [0,99; 3,37]	3,41 [1,52; 6,76]			1,90 [0,99; 3,36]	3,40 [1,45; 6,84]
	Agomelatin vs. Sertralin			0,68 [0,31; 1,32]	1,36 [0,56; 2,88]			0,68 [0,31; 1,32]	1,34 [0,52; 2,86]
	Trazodon vs. Sertralin			1,98 [0,78; 4,30]	3,84 [1,33; 8,77]			1,99 [0,78; 4,34]	3,82 [1,33; 9,15]
Fluvoxamin	TZA vs. Fluvoxamin			1,80 [0,72; 3,84]	1,71 [0,75; 3,46]			1,80 [0,73; 3,82]	1,72 [0,73; 3,62]
	Agomelatin vs. Fluvoxamin			0,64 [0,23; 1,46]	0,68 [0,27; 1,41]			0,65 [0,24; 1,46]	0,68 [0,27; 1,50]
	Trazodon vs. Fluvoxamin			1,88 [0,58; 4,63]	1,91 [0,66; 4,36]			1,89 [0,59; 4,71]	1,92 [0,68; 4,62]

(Fortsetzung)



Tabelle 193: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Ergebnisse unter Einschluss der ergänzenden Studie Cutler 2009: direkter Vergleich, MTC (alle Studien / konsistent) (Fortsetzung)

	Wirkstoffvergleiche	Studien	Ergebnis der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.3)			Studien	Sensitivitätsanalyse mit Cutler 2009		
			Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent (Hauptergebnis) OR [95 %-CrI]		Direkter Vergleich OR [95 %-KI]	MTC <sup>a</sup> Alle Studien OR [95 %-CrI]	MTC <sup>a</sup> Konsistent OR [95 %-CrI]
TZA	Agomelatin vs. TZA	1		0,37 [0,18; 0,67]	0,41 [0,21; 0,69]	1		0,37 [0,18; 0,67]	0,41 [0,21; 0,71]
	Trazodon vs. TZA		1,02 [0,24; 4,29]	1,08 [0,46; 2,17]	1,16 [0,51; 2,23]		1,02 [0,24; 4,29]	1,08 [0,46; 2,19]	1,15 [0,53; 2,19]
Agomelatin	Trazodon vs. Agomelatin			3,16 [1,17; 6,95]	2,97 [1,25; 6,03]			3,13 [1,17; 6,90]	3,01 [1,21; 6,16]

a: Die Modellspezifikation für diesen Endpunkt ist im Haupttext der vorliegenden Bewertung beschrieben und in Anhang H dargestellt.  
 b: Der genaue Wert des Effektschätzers ist 1,003.  
 c: Der genaue Wert des Effektschätzers ist 1,0020.  
 CrI: Credible Interval, DIC: Deviance information criterion, KI: Konfidenzintervall, MTC: Mixed Treatment Comparison, OR: Odds Ratio, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TZA: trizyklische Antidepressiva (+Maprotilin)

## **Anhang F – Kostenbestimmung für die Kosten-Nutzen-Bewertung**

Das Rechentool zum Ressourcenkonsum wurde als Teil des Vorberichts des Instituts auf der Website des IQWiG unter [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Anhang1\\_zum\\_Vorbericht.pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Anhang1_zum_Vorbericht.pdf) veröffentlicht und wurde zum Abschlussbericht nicht geändert (siehe Kapitel 8).

Das gesundheitsökonomische Modell, programmiert in Treeage 2009, wurde als Teil des Vorberichts des Instituts auf der Website des IQWiG unter [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Anhang2\\_zum\\_Vorbericht.zip](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Anhang2_zum_Vorbericht.zip) veröffentlicht und wurde zum Abschlussbericht nicht geändert (siehe Kapitel 8). Alle Parameter des Modells sind unter den *Variable descriptions* beschrieben. Es handelt sich um das Basisfallszenario. Für die Sensitivitätsanalysen wurden mehrere Parameter im Modell geändert. Das Modell erzeugt die Outcomes grafisch zwar als Effizienzgrenze, aber nicht nach dem Effizienzgrenzenkonzept des IQWiG.

Tabelle 194: Kostenverteilung in der „Kohorte Erstlinie“ der BARMER GEK für deterministische Sensitivitätsanalysen zur Parameterunsicherheit

	Versicherte 2010		Kosten je 2 Monate <sup>a</sup>						
	Anzahl <sup>b</sup>	n [2,5 %-97,5 %]	Mittel (€)	SD (€)	unteres Quartil (€)	Median (€)	oberes Quartil (€)	Minimum (€)	Maximum (€)
<b>ambulante Versorgung</b>	5491	5354	46,55	47,60	17,27	34,18	58,40	0,00	317,06
<b>Psychotherapie</b>	5491	951	175,19	123,63	70,07	154,42	262,89	12,24	532,93
<b>Krankenhaus</b>	5491	343	1458,68	1058,98	706,25	1242,72	2030,51	20,96	5278,90

a: Gesamtjahreskosten je n [2,5 % und 97,5 %] / 6: Gesamtjahreskosten der Versicherten mit positiver Leistung dividiert durch 6 ergibt unter Annahme von Gleichverteilung die Kosten im 2-Monats-Zeitraum  
b: Anzahl Versicherte der „Kohorte Erstlinie“ (vgl. Abbildung 10)  
Mittel: Mittelwert, n [2,5 % und 97,5 %]: Anzahl Versicherte mit positivem Leistungsereignis und Kosten innerhalb von [2,5 % und 97,5 %] der Kostenverteilung, SD: Standardabweichung

### **Expertenbefragung**

In dem elektronischen Fragebogen (erstellt mithilfe des „SurveyMonkey“-Systems) wurden die Experten in einem einleitenden Teil zunächst über die Population informiert, für die sie (Ein-)Schätzungen zu verschiedenen Annahmen geben sollten. Darüber hinaus wurden grundlegende Definitionen bzw. Erklärungen zum Verständnis der Befragung gegeben. Insbesondere wurden die Endpunkte der Behandlung erläutert (analog zu Abschnitt 4.2.2). Es wurde erläutert, dass das gesundheitsökonomische Modell den Behandlungsverlauf innerhalb eines Jahres betrachtet und zwischen 2 Zeiträumen, der Akutbehandlungsphase (8 Wochen) und der Weiterbehandlungsphase (10 Monate), sowie zwischen den beiden Therapieschemata Erstlinien- und Zweitlinientherapie unterscheidet. Erstlinientherapie wurde definiert als die Pharmakotherapie mit einem Antidepressivum nach Feststellung der akuten Depression (einschließlich Hochtitrierung soweit notwendig / möglich) sowohl in der Akut- als auch in der Weiterbehandlungsphase. Zweitlinientherapie wurde die Anschlusstherapie, wenn die Erstlinientherapie nicht erfolgreich war oder zum Abbruch führte. Die Online-Befragung war so aufgebaut, dass die Experten die Befragung jederzeit unterbrechen konnten, um zum Beispiel weitere Klärung über einzelne Aspekte zu erfragen. Die Experten waren aufgefordert, nur auf die Fragen zu antworten, zu denen sie auch aus ihrer Expertise und Erfahrung heraus eine aussagekräftige Antwort geben konnten.



Tabelle 196: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung: Teil 2 Annahmen im Rahmen der Kostenbestimmung

<p><b>Die Betreuung von Patienten mit Erstdiagnose „akute mittelschwere oder schwere Depression“ erfolgt in der Akutbehandlungsphase zu 80 % durch den Hausarzt (HA) und zu 20 % durch den Facharzt (FA)</b></p> <p>beantwortet durch n = 12 Experten</p> <p>75 % (n = 9) Zustimmung, 25 % (n = 3) Ablehnung</p> <p>⇒ 3 Alternativvorschläge der Aufteilung (HA / FA): 70 % / 30 %; 60 % / 40 %; 50 % / 50 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung:      75 % durch HA      25 % durch FA</b></p>
<p><b>Betreuung der Patienten bei fehlendem Therapieansprechen bzw. sonstigen Komplikationen zu 10 % durch HA, 90 % durch FA</b></p> <p>beantwortet durch n = 12 Experten</p> <p>66,7 % (n = 8) Zustimmung, 33,3 % (n = 4) Ablehnung</p> <p>⇒ 4 Alternativvorschläge der Aufteilung (HA / FA): 50 % / 50 %; 50 % / 50 %; 30 % / 70 %; 40 % / 60 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung:      25 % durch HA      75 % durch FA</b></p>
<p><b>Betreuung der Patienten nach Remission zu 80 % durch HA, zu 20 % durch FA</b></p> <p>beantwortet durch n = 12 Experten</p> <p>66,7 % (n = 8) Zustimmung, 33,3 % (n = 4) Ablehnung</p> <p>⇒ 4 Alternativvorschläge der Aufteilung (HA / FA): 70 % / 30 %; 50 % / 50 %; 60 % / 40 %; 30 % / 70 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung:      75 % durch HA      25 % durch FA</b></p>
<p><b>Veränderung der Behandlung bei fehlendem Therapieansprechen – Aufteilung der Handlungsoptionen: Medikamentenwechsel (WE) 60 %, Kombination mit anderem Antidepressivum (KO) 30 %, Augmentation (AU) 10 %</b></p> <p>beantwortet durch n = 12 Experten</p> <p>58,3 % (n = 7) Zustimmung, 41,7 % (n = 5) Ablehnung</p> <p>⇒ 5 Alternativvorschläge der Aufteilung (WE / KO / AU): 80 % / 20 % / 0 %; 75 % / 25 % / 0 %; 60 % / 35 % / 5 %; 50 % / 45 % / 5 %; 50 % / 20 % / 10 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung:      60 % WE      30 % KO      10 % AU</b></p>
<p><b>Veränderung der Behandlung bei Rückfall – Aufteilung der Handlungsoptionen: WE 60 %, KO 30 %, AU 10 %</b></p> <p>beantwortet durch n = 9 Experten</p> <p>77,8 % (n = 7) Zustimmung, 22,2 % (n = 2) Ablehnung</p> <p>⇒ 2 Alternativvorschläge der Aufteilung (WE / KO / AU): 75 % / 25 % / 0 %; 60 % / 35 % / 5 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung:      60 % WE      30 % KO      10 % AU</b></p>

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Zusammenfassung der Ergebnisse der Expertenbefragung: Teil 2 Annahmen im Rahmen der Kostenbestimmung (Fortsetzung)

<p><b>Ca. 10 % der Patienten erhalten in Akutbehandlungsphase gleichlaufend eine Psychotherapie</b></p> <p>beantwortet durch n = 11 Experten  72,7 % (n = 8) Zustimmung, 27,3 % (n = 3) Ablehnung  ⇒ 3 Alternativvorschläge: 5 %; 30 %; 50 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung: 15 % erhalten Psychotherapie in der Akutbehandlungsphase</b></p>
<p><b>Anteil Psychotherapie in der Weiterbehandlungsphase: gleich / höher / niedriger als in der Akutbehandlungsphase</b></p> <p>beantwortet durch n = 11 Experten  Anteile: 10 % (2 x); 20 % (2 x); 30 %; 40 %; 50 % (4 x); 60 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung: 35 % erhalten Psychotherapie in der Weiterbehandlungsphase</b></p>
<p><b>Ca. 10 % der Patienten werden in der Akutbehandlungsphase hospitalisiert</b></p> <p>beantwortet durch n = 11 Experten  36,4 % (n = 4) Zustimmung, 63,6 % (n = 7) Ablehnung  ⇒ 3 Alternativvorschläge: 5 % (6 x); 10 % (4 x); 25 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung: 7,5 % aller Patienten werden in der Akutbehandlungsphase hospitalisiert</b></p>
<p><b>Ca. 5 % der Patienten werden in Weiterbehandlungsphase hospitalisiert, wenn sie auf die Therapie nur ansprechen, jedoch keine Remission erzielen</b></p> <p>beantwortet durch n = 11 Experten  81,8 % (n = 9) Zustimmung, 18,2 % (n = 2) Ablehnung  ⇒ 2 Alternativvorschläge: 0 %; 2 %</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung: 5 % aller Patienten werden in der Weiterbehandlungsphase hospitalisiert</b></p>
<p><b>Ca. 10 % der Patienten werden in Weiterbehandlungsphase hospitalisiert, wenn sie auf die Therapie nicht ansprechen, die Therapie abbrechen oder einen Rückfall erleiden</b></p> <p>beantwortet durch n = 11 Experten  72,7 % (n = 8) Zustimmung, 27,3 % (n = 3) Ablehnung  ⇒ 2 Alternativvorschläge: 20 %; 25 % (2 x)</p> <p><b>ins Modell eingegangene Schätzung: 10 % aller Patienten werden in der Weiterbehandlungsphase hospitalisiert</b></p>
<p>AU: Arbeitsunfähigkeit, FA: Facharzt, HA: Hausarzt, KO: Kombination der medikamentösen Therapie mit weiterem Antidepressivum, WE: Wechsel der Antidepressiva</p>

## Anhang G – Details zur Populationsselektion mit GKV-Routinedaten

### Selektion der Basispopulation

Aus der Grundgesamtheit von 6 780 761 Versicherten, die zum Stichtag 01.07.2010 mindestens einen Tag bei der BARMER GEK versichert waren und für die das Leistungsgeschehen vollständig dokumentiert ist, wurden 3 888 548 Versicherte selektiert, die zum Stichtag 01.01.2010 mindestens 18 und höchstens 65 Jahre alt waren, ihren Wohnort dauerhaft in Deutschland hatten sowie im Jahr 2010 für 365 Tage ein durchgängiges Versichertenverhältnis mit voller Kostendeckung aufwiesen.

Außer der Altersbegrenzung sind die weiteren genannten Selektionskriterien für die Basispopulation notwendig für eine vollständige Abbildung der versichertenbezogenen Leistungsmengen, Kosten und Ereignisse bei Depressionsbehandlung. Während der Anteil ausgeschlossener Versicherter in Versicherten-Verhältnissen ohne volle Kostendeckung unter einem Prozent liegt, beträgt der Anteil der ausgeschlossenen Versicherten ohne durchgängiges Versichertenverhältnis im Jahr 2010 4,3 %. Damit ist ein geringfügiger, jedoch für eine Routinedatenerhebung im Querschnitt unvermeidbarer Selektionseffekt möglich [233]. Die durchgängige Versichertenzeit impliziert, dass für sämtliche im Folgenden geschilderten Analysen Todesereignisse ausgeschlossen sind.

### Selektion der „Indikationspopulation roh“

Da die Basispopulation im Jahr 2010 durchgängig versichert war, liegt für dieses Jahr 2010 auch eine im Zeitverlauf lückenlose Information zum krankheitsbezogenen Diagnose- und Leistungsgeschehen der Versicherten vor. Dies gilt nicht für das Jahr 2009 oder weiter zurückliegende Jahre. Entsprechend wurde die Analysepopulation – unter Verzicht auf weiter zurückliegende Information zu Krankheit und Therapie (Krankheitsgeschichte) – ausschließlich anhand von Krankheits- und Therapiemerkmale selektiert, die im Analysezeitraum 2010 vorlagen. Einzig zur Prüfung der Therapienaivität wurden zusätzlich Daten aus dem zweiten Halbjahr des Jahres 2009 analysiert.

Es wird erläutert, wie mit Diagnoseinformationen des ICD-10 [8], Stand 2010, eine Population mit „moderater oder schwerer Depression“ im Jahr 2010 selektiert wurde. Die Versichertenselektion erfolgte stets mit *gesicherten ambulanten Diagnosen* gemäß ICD-10. Nicht berücksichtigt wurden Diagnosen mit Kennzeichen: „Ausschluss“, „Zustand nach“, „Verdacht“, „keine Angabe“.

Das Vorliegen *ausschließlich* einer stationären Hauptdiagnose im Jahr 2010 wurde nicht zum Aufgriff der Versicherten herangezogen, da eine fehlende Krankheitsinformation im ambulanten Bereich keine weitere Klassifizierung des Versicherten auf Basis von Daten zur ambulanten Versorgung und zur medikamentösen Therapie ermöglicht. Gemäß durchgeführten Analysen und vergleichbaren Auswertungen von Bramesfeld et al. [138] haben ca. 4 % aller depressiv erkrankten Versicherten der „Indikationspopulation roh“ (siehe Abbildung 9) im Jahresverlauf einen stationären KH-Aufenthalt mit Hauptdiagnose Depression. Bei diesen 4 % depressionsbezogenen KH-Fällen kommt es wiederum in ca. 1 % der Fälle vor, dass im selben Jahr überhaupt keine weitere ambulante Versorgung wegen



Depression vorlag. Der Anteil nicht berücksichtigter Versicherter mit *ausschließlich* stationären Leistungen zur Behandlung von Depression liegt somit im Promillebereich. Die allein ambulante „Rekrutierung“ für die Routinedatenanalyse deckt sich mit den Angaben der meisten RCTs der Nutzenanalyse. Diese wurden ebenfalls überwiegend allein im ambulanten Setting durchgeführt (vgl. Abschnitt D.3.1).

Aus der **Basispopulation** wurden für die „**Indikationspopulation roh**“ alle Versicherten selektiert, die im Jahr 2010 mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose der Obergruppen F32 „depressive Episode“ oder F33 „rezidivierende depressive Störung“ aufwiesen. Die Diagnose Dysthymie wurde nicht als Selektionskriterium verwendet, da in der korrespondierenden Population der Nutzenbewertung die Indikation „moderate oder schwere Depression“ untersucht wurde. Dysthymie wird jedoch davon abweichend laut ICD-10 [8] als „depressive Verstimmung, die weder schwer noch hinsichtlich einzelner Episoden anhaltend genug ist, um die Kriterien einer schweren, mittelgradigen oder leichten rezidivierenden depressiven Störung (F33.-) zu erfüllen“ definiert. Vergleichbare Routinedatenanalysen zu Depression, beispielsweise von der Barmer GEK [234], Bramsfeld et al. [137,234] oder Boenisch et al. [235], verwenden zum Diagnoseaufgriff ebenfalls die beiden Diagnoseobergruppen F32 oder F33.

### **Selektion der Indikationspopulation „Depression“**

Für eine weitere Eingrenzung des Krankheitsbildes auf „unipolare Depression“ sind in einem ersten Schritt die Diagnosen von Depression (F32.0 bis F33.9) zu prüfen.

Tabelle 197 listet die möglichen Diagnosen für eine unipolare Depression. Einbezogene Versicherte müssen im Jahr 2010 mindestens eine der dort genannten Diagnosen aufweisen. Lagen ausschließlich oder zusätzlich die Diagnosen „psychotische Symptome“ (F32.3 bzw. F33.3) oder zusätzlich die Diagnose „bipolare affektive Störung“ aus der Diagnose-Obergruppe F31 oder ausschließlich oder zusätzlich die gesicherte Diagnosen „F33.4 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert“ [8] vor, so wurden diese Versicherten ausgeschlossen.

Die Diagnose F33.4 „rezidivierende depressive Störung gegenwärtig remittiert“ darf im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung aufgrund mangelnder Krankheitsschwere *zu Beginn der Therapie* nicht vorliegen. Gleichwohl ist eine diagnostizierte Remission ein zulässiges Ereignis *im späteren Verlauf des Therapiezyklus*. Lediglich ein Prozent der Indikationspopulation „Depression“ (siehe Abbildung 9) hatten jedoch die genannte Remissionsdiagnose F33.4. Daraus wurde geschlossen, dass das Ereignis „Remission“ von Ärzten mittels ICD-Code nicht vollständig dokumentiert wird. Unter Verzicht auf weitere Prüfung des exakten Zeitpunkts des Remissionsereignisses wurde daher der geringe Anteil tatsächlich dokumentierter Remissionsfälle zwecks Vermeidung einer Remission zu Beginn der Therapie ausgeschlossen.

### Selektion der Indikationspopulation „mittlere und schwere Depression“

Für die **Indikationspopulation „Depression“** wurden in den Nutzenstudien mittels HAMD- bzw. MADRS-Skala überwiegend Fälle mit mäßiger oder schwerer Depression eingeschlossen (vgl. Abschnitt 6.1.1.1). Die Diagnosen der ICD-10-GM [8] ermöglichen dem Arzt die Verschlüsselung von 3 unterschiedlichen Schweregraden einer depressiven Erkrankung. Diese bieten, im Falle einer validen Diagnoseverschlüsselung, die Möglichkeit einer vergleichbaren Selektion von mittel- und schwer erkrankten Versicherten in den Routinedaten. Es wurden deskriptive Analysen zur Überprüfung der Validität einer Schweregradstratifikation sowie der Operationalisierung einer solchen durchgeführt. Zur Stratifikation standen folgende Diagnosen der selektierten Indikation „Depression“ zur Verfügung:

Tabelle 197: Diagnosen für unipolare Depression

<b>F32.0</b>	leichte depressive Episode
<b>F32.1</b>	mittelgradige depressive Episode
<b>F32.2</b>	schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
<b>F32.8</b>	sonstige depressive Episoden
<b>F32.9</b>	depressive Episode, nicht näher bezeichnet
<b>F33.0</b>	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
<b>F33.1</b>	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
<b>F33.2</b>	rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
<b>F33.8</b>	sonstige rezidivierende depressive Störungen
<b>F33.9</b>	rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet

Die Versicherten der **Indikationspopulation „Depression“** hatten im Jahr 2010 durchschnittlich 2,58 (SD 1,27) diverse Diagnosen aus dem oben genannten Katalog. Sie wurden disjunkt der im Jahresverlauf 2010 schwersten verschlüsselten Diagnosen zugeordnet (siehe Tabelle 198).

Tabelle 198: Algorithmus zur Schweregradstratifikation von Depression anhand von Diagnosen

	<b>Kriterium</b>					<b>Zugeordnetes Stratum</b>
1	wenn	F32.2 oder F33.2	und nicht		dann	schwer
2	wenn	F32.1 oder F33.1	und nicht	F32.2 oder F33.2	dann	mittel
3	wenn	F32.0 oder F33.0	und nicht	F32.2 oder F33.2 oder F32.1 oder F33.1	dann	leicht
4	wenn	F32.8 oder F33.8	und nicht	F32.2 oder F33.2 oder F32.1 oder F33.1 oder F32.0 oder F33.0	dann	atypisch
5	wenn	F32.9 oder F33.9	und nicht	F32.2 oder F33.2 oder F32.1 oder F33.1 oder F32.0 oder F33.0 oder F32.8 oder F33.8	dann	n. n. bez.
n. n. bez.: nicht näher bezeichnet						

In einer Analyse zu Behandlungsmustern bei Depression mit Routinedaten der KV Bayern kategorisierten Boenisch et al. [235] die Versicherten ebenfalls anhand der Diagnosen analog dem dargestellten Algorithmus. Es ergibt sich folgende Verteilung der Strata laut Diagnosen:

Tabelle 199: Häufigkeiten der gruppierten Diagnosen von Depression in 2010

<b>Zugeordneter ICD-Code</b>	<b>Anzahl Versicherte</b>	<b>Anteil Versicherter (%)</b>
F32 / 33.0 – leicht	34 695	7,03
F32 / 33.1 – mittel	<b>124 436</b>	25,20
F32 / 33.2 – schwer	<b>59 669</b>	12,08
F32 / 33.8 – atypisch	28 218	5,71
F32 / 33.9 – n. n. bez	246 809	49,98
Summe	493 827	100,00
n. n. bez.: nicht näher bezeichnet		

Nach disjunkter Zuordnung verbleiben 56 % Versicherte mit Diagnosen „atypisch“ oder „nicht näher bezeichnet“. Boenisch et al. [235] verweisen nach ebenfalls disjunkter Zu-

ordnung auf 2 / 3 Betroffene mit den Diagnosen F32.8 / F33.8 oder F32.9 / F33.9 für die bayerische Population ohne Altersbeschränkung und ohne Eingrenzung „Depression“. Bramesfeld, Grobe und Schwartz (2007) ermittelten in einer Analyse zu Depression mit Daten der Gmünder Ersatzkasse ohne disjunkte Diagnosezuordnung und ohne Altersbeschränkung 64 % Versicherte mit den Diagnosen F32.9 oder F33.9. In der vorliegenden Analyse sowie in den genannten Quellen liegt ein hoher Anteil mit undefinierten Diagnosen vor.

Anhand weiterer in den Routinedaten vorliegender Krankheitsmerkmale wurde geprüft, ob zwischen Versicherten mit unterschiedlichen Diagnosen relevante Krankheitskostenunterschiede vorlagen. War dies der Fall, wurden Versicherte beispielsweise mit leichten Diagnosen von der Untersuchungspopulation ausgeschlossen.

Schubert et al. [236] führten eine derartige Untersuchung mittels weiterer in den Routinedaten vorliegender Krankheitsmerkmale zur Bestätigung der Verwendbarkeit der Diagnosen für die Krankheiten Herzinsuffizienz, Demenz und Tuberkulose durch. Solche Krankheitsmerkmale sind beispielsweise diagnosespezifische Medikation, paralleles Vorliegen der Diagnose bei unterschiedlichen Ärzten / Einrichtungen oder wiederholtes Auftreten der Diagnose in definiertem Zeitfenster. Deskriptiv ergibt sich nachfolgende Verteilung von Prüf- bzw. Validierungsmerkmalen:

Tabelle 200: Anteil Prüfmerkmale innerhalb zugeordneter ICD-Codes

Zugeordneter ICD-Code	Anteil $\geq 1$ Verordnung Antidepressiva (%)	Mittel Anzahl diverse Antidepressiva	SD Anzahl diverser Antidepressiva	Anteil $\geq 1$ Krankenhausaufenthalt (%)	Anteil $\geq 1$ Arbeitsunfähigkeit (%)	Anteil weibl. (%)	Mittel Alter	SD Alter
F32 / 33.0	35,12	1,24	0,50	0,89	6,28	79,41	45,97	12,36
F32 / 33.1 <sup>a</sup>	54,85	1,34	0,59	3,16	12,24	77,39	46,60	11,81
F32 / 33.2 <sup>a</sup>	67,78	1,48	0,70	9,20	17,10	74,91	47,97	11,41
F32 / 33.8	34,42	1,23	0,49	0,81	5,25	82,22	50,35	11,07
F32 / 33.9	34,65	1,20	0,46	0,94	7,57	77,88	48,07	11,99

a: Die Diagnose unterscheidet sich statistisch signifikant in den Häufigkeiten von F32 / 33.0, F32 / 33.8, F32 / 33.9.  
Mittel: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Es wurden Unterschiede der gelisteten Merkmale (vgl. Tabelle 200) mit einem Chi-Quadrat Test auf Unabhängigkeit bzw. Fishers exaktem Test überprüft (siehe Tabelle 201).

Tabelle 201: p-Werte, Test auf Unabhängigkeit der Diagnosen für Depression vom Anteil Versicherte mit medikamentöser Therapie in 2010

	leicht	mittel	schwer	atypisch	n. n. bez.
leicht		< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>	0,070 <sup>b</sup>	0,087 <sup>b</sup>
mittel			< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
schwer				< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>
atypisch					0,456 <sup>b</sup>
n. n. bez.					

a: Chi-Quadrat Test auf Unabhängigkeit  
b: Fishers exakter Test  
n. n. bez.: nicht näher bezeichnet

Tabelle 202: p-Werte, Test auf Unabhängigkeit der Diagnosen für Depression vom Anteil Versicherte mit mindestens einem Krankenhausaufenthalt mit Hauptdiagnose Depression in 2010

	leicht	mittel	schwer	atypisch	n. n. bez.
leicht		< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>	0,295 <sup>b</sup>	0,326 <sup>b</sup>
mittel			< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
schwer				< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>
atypisch					0,024 <sup>b</sup>
n. n. bez.					

a: Chi-Quadrat Test auf Unabhängigkeit  
b: Fishers exakter Test  
n. n. bez.: nicht näher bezeichnet

Tabelle 203: p-Werte, Test auf Unabhängigkeit der Diagnosen für Depression vom Anteil Versicherte mit mindestens einer Arbeitsunfähigkeit mit Diagnose Depression in 2010

	leicht	mittel	schwer	atypisch	n. n. bez.
leicht		< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
mittel			< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
schwer				< 0,0001 <sup>a</sup>	< 0,0001 <sup>a</sup>
atypisch					< 0,001 <sup>b</sup>
n. n. bez.					

a: Chi-Quadrat Test auf Unabhängigkeit  
b: Fishers exakter Test  
n. n. bez.: nicht näher bezeichnet

Für Versicherte mit zugeordneter Diagnose „mittlere und schwere“ Depression ist der Anteil Versicherter mit einem depressionsbedingten KH-Aufenthalt oder einer depressionsbedingten AU oder einer Therapie mit Antidepressiva deutlich höher als in den verbleibenden Gruppen „leicht“, „atypisch“ und „nicht näher bezeichnet“. Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Die 3 genannten Ereignisse wurden als Hilfsindikatoren für eine Eskalation des Krankheitsverlaufs betrachtet. Da die Diagnosen anhand der Hilfsindikatoren gut diskriminieren und „mittlere“ oder „schwere“ Depression Aufgriffsmerkmal der Nutzenpopulation ist, werden Versicherte mit ausschließlicher Diagnose „leicht“, „atypisch“ oder „n. n. bez.“ ausgeschlossen.

Im M-RSA erfolgt eine Krankheitsgruppierung zur Berechnung der krankheitsbezogenen Ausgleichskosten primär unter Kosten- und erst sekundär unter klinischen Gesichtspunkten. Dennoch sei darauf verwiesen, dass auch im M-RSA die anteilig häufigen Diagnosen „atypisch“ und „n. n. bez.“ ebenfalls nicht zur Gruppierung des Krankheitsbildes Depression herangezogen werden [237].

### **Selektion der „Indikationspopulation mittlere oder schwere Depression ohne Komorbidität“**

Anhand der Diagnosen von Depression wurde bislang die Population um Versicherte bereinigt, die nicht die Selektionskriterien „unipolare Depression“ sowie „mittlere oder schwere Depression“ erfüllen.

Zwischen 60 % [31] und 73 % [140] der depressiv Erkrankten haben mindestens eine somatische oder psychische Komorbidität. Die S3 Leitlinie / Unipolare Depression [45] nennt eine hohe Häufigkeit weiterer psychischer Nebenerkrankungen. Entsprechend den im Abschnitt 6.1.1.1 geschilderten Ausschlussmerkmalen der Nutzenpopulation sind weitere Versicherte mit relevanter Komorbidität bzw. Persönlichkeitsmerkmalen auszuschließen. Hierbei führte sowohl eine gesicherte ambulante als auch eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose zum Ausschluss. Die diagnostizierten Begleiterkrankungen Schizophrenie (Diagnoseobergruppe F2) sowie Abhängigkeit / Sucht (Diagnoseobergruppe F1) wurden ausgeschlossen. Obwohl eine Schwangerschaft in der Betrachtung der Ausschlusskriterien der RCTs nicht explizit genannt wurde, wurden Frauen mit Schwangerschaftsereignissen (Diagnoseobergruppe O) ausgeschlossen, weil das Ereignis einer Schwangerschaftsdepression sowie einhergehende Besonderheiten der medikamentösen Therapie die Untersuchung der Kosten-Effektivität bei Depression verfälschen.

Die meisten RCTs der Nutzenbewertung schlossen Patienten mit bekannter Therapieresistenz sowie Suizidalität aus. „Zur speziellen akuten Behandlung der Suizidalität sollten Antidepressiva nicht eingesetzt werden“ [45, S. 44]. Auch wenn diese Ereignisse in Diagnosen vermutlich unvollständig dokumentiert sind, wurden diejenigen Patienten mit einer

gesicherten ambulanten Diagnose R45.8 „Suizidalität“ sowie Z91.1 „Nichtbefolgung ärztlicher Anordnung“ ausgeschlossen.

### Selektion der „Therapiepopulation Querschnitt“

Nach Eingrenzung des zu untersuchenden Krankheitsbildes über Diagnosen des ICD-10 – analog dem Konsens der Studienpopulation der Nutzenbewertungen – werden aus der so bestimmten Indikationspopulation 88 437 Versicherte selektiert, die im Jahr 2010 mindestens eine abgerechnete ambulante Verordnung der Prüfsubstanzen oder Komparatoren der Kosten-Nutzen-Bewertung erhielten (Übersicht der Wirkstoffe, siehe Tabelle 204).

Tabelle 204: Untersuchte Wirkstoffe und ATC-Codes

Wirkstoff(gruppe)	Medikamentenname	ATC-Code <sup>a</sup>
Bupropion	Bupropion	N06AX12
Duloxetin	Duloxetin	N06AX21
Mirtazapin	Mirtazapin	N06AX11
Venlafaxin	Venlafaxin	N06AX16
Agomelatin	Agomelatin	N06AX22
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Fluoxetin	N06AB03
	Citalopram	N06AB04
	Paroxetin	N06AB05
	Sertralin	N06AB06
	Fluvoxamin	N06AB08
	Escitalopram	N06AB10
Trazodon	Trazodon	N06AX05
Trizyklika (+ Maprotilin)	Imipramin	N06AA02
	Clomipramin	N06AA04
	Opipramol	N06AA05
	Trimipramin	N06AA06
	Amitriptylin	N06AA09
	Notriptylin	N06AA10
	Doxepin	N06AA12
	Dusolepin	N06AA16
	Maprotilin	N06AA21
Amitriptyxlinoxid	N06AA25	
a: anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem für Wirkstoffe (Klassifikation gem. WIdO) WIdO: Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (AOK)		

Eine Information zu Arzneimittelverordnungen bei stationärer Versorgung liegt in den Routinedaten nicht vor, da stationäre Fälle pauschal über tagesgleiche Pflegesätze

abgerechnet werden. Eine Information zur stationären Medikamentenabgabe wird nicht in den Daten an die Krankenkassen mitgeliefert. Der Anteil von Versicherten mit mindestens einem depressionsbezogenen KH-Aufenthalt in 2010 liegt für die „**Therapiepopulation**“ bei 6,35 %. Diese 6,35 % erhielten während des KH-Aufenthaltes vermutlich weitere Verordnungen von Antidepressiva. Maßgeblich für die Zuordnung eines Versicherten zu einem Antidepressivum ist jedoch die jeweils erste ambulante Verordnung.

Ca. 31 % der Versicherten erhielten im Verlauf des Jahres 2010 Verordnungen aus 2 oder mehr diversen Wirkstoffgruppen (siehe Tabelle 205). Die Ereignisse Kombination oder Switch sind Bestandteil des Modells zur Kosten-Nutzen-Bewertung. Versicherte mit multiplen Wirkstoffen in 2010 werden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 205: Häufigkeit von Multimedikation mit Antidepressiva 2010

Anzahl diverse Wirkstoffgruppen <sup>a</sup> 2010	Anteil Versicherte (%)
1	69,30
2	25,25
3	4,68
4	0,68
5	0,09
6	0,05

a: bezogen auf die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung untersuchten Wirkstoffe

### Selektion der „Therapiepopulation Erstlinie“

Die Nutzenbewertung erfolgt für Versicherte mit einer Erstlinientherapie, bei denen lt. Studienprotokoll vor Studienbeginn für ca. 12 bis 24 Wochen Therapienaivität für Antidepressiva vorliegen muss (vgl. Abschnitt D.3.1). Für 98 % der Versicherten der „**Therapiepopulation Querschnitt**“ lag auch im zweiten Halbjahr 2009 eine durchgängige Versichertenzeit vor. Damit konnte für die verbleibenden 86 407 Versicherten der „Therapiepopulation Querschnitt“ geprüft werden, ob 6 Monate vor dem Beginn des Analysejahres 2010 bereits ein Antidepressivum der Obergruppe „N06“ der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation von Arzneimitteln (ATC) verordnet wurde.

Es zeigt sich, dass 62 % der Versicherten entweder im datenbelegten Zeitraum durchgängig Antidepressiva einnehmen oder mit ihrer Depressionsepisode in das Jahr 2010 „hineinragen“, ohne dass mit den vorhandenen Daten des Vorjahres eine Therapienaivität bzw. ein Beginn von Krankheit oder Therapie bestimmbar ist. Beide Fälle sind qua Festlegung des Analysezeitraumes auf das Jahr 2010 – sowohl für die Kosten-Nutzen-Bewertung als auch für die Ausgaben-Einfluss-Analyse – und mangels weiterer Historienprüfung über mehrere Jahre für lange Therapieepisoden als „Dauertherapierte im Jahr 2010“ zu definieren. Die Effektivität der Wirkstoffe wird in der Kosten-Nutzen-Bewertung für Versicherte mit



Erstlinientherapie erhoben. Die Kostenerhebung mit Routinedaten im Jahr 2010 erfolgt analog für 32 858 Versicherte der **„Therapiepopulation Erstlinie“** mit datenbelegter Therapienaivität 6 Monate vor Therapiebeginn.

Zu bestimmende Kosten und Mengen sind eindeutig dem *erstverordneten* Medikament zuzuordnen. 1743 Versicherten wurden jedoch auf dem *ersten* Rezept im Jahr 2010 2 oder in Einzelfällen gar 3 diverse Antidepressiva-Wirkstoffgruppen (vgl. Tabelle 204) verordnet. Da diese nicht eindeutig einer Erstlinientherapie zugeordnet werden konnten, wurden sie ausgeschlossen.

Es verbleiben 31 115 Versicherte der **„Therapiepopulation Erstlinie“**, die zu einem beliebigen Zeitpunkt in 2010 eine Antidepressivatherapie neu begannen. Dies ist die Zielpopulation der Ausgaben-Einfluss-Analyse, die die Gesamtzahl der Betroffenen in der BARMER GEK im Jahr 2010 beschreibt.

In der **„Therapiekohorte Erstlinie“** erhielten 5491 Versicherte ihre erste Verordnung in den ersten 6 Wochen des Jahres 2010. Damit können für das Modell der Kosten-Nutzen-Bewertung ab Erstverordnung die indikationsbezogenen Kosten für den Verlauf beinahe eines gesamten Jahres 2010 analysiert werden. Das entspricht der Modellierung des Nutzens für 6 Zyklen à 8 Wochen oder rund einem Jahr. Diese **„Kohorte Erstlinie“** ist Referenzpopulation für die Kostenermittlung mit Routinedaten in der Kosten-Nutzen-Bewertung.

Neben den ausgeschlossenen Krankheitsmerkmalen (vgl. Abschnitt 6.1.1.1) wurde das Leistungsmerkmal Psychotherapie bzw. nicht stabile Psychotherapie nicht grundsätzlich bzw. vollständig in den RCTs der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zwecks Vermeidung eines Verzerrungseffekts für den nennenswerten Anteil Versicherter mit Psychotherapie wurde in der Populationsselektion mit Routinedaten auf einen Ausschluss dieser Versicherten verzichtet.

**Anhang H – WinBUGS Code für MTC Meta-Analysen von binären Daten**

## WinBUGS Code für MTC Meta-Analysen von binären Daten

```

MTCmodel <- function(){
# MTC Modell mit zufälligen Effekten und homogener Varianz
for(i in 1:NS)                                     # NS Anzahl der Studien
  {
    w[i,1] <-0                                     # Referenzbehandlung
    delta[i,t[i,1]] <- 0                          # Referenzbehandlung
    mu[i] ~ dnorm(0,.001)                          # a priori Vtlg für Studien-Basisrisiko

    for (k in 1:na[i])                             # na Anzahl der Studienarme
      {
        r[i,k] ~ dbin(p[i,t[i,k]],n[i,k])          # binomial Likelihood
        logit(p[i,t[i,k]])<- mu[i] + delta[i,t[i,k]] # Logit-Link
      }
# Modell mit zufälligen Effekten
for (k in 2:na[i])
  {
    delta[i,t[i,k]] ~ dnorm(md[i,t[i,k]],taud[i,t[i,k]]) # Studienspezifische Vtlgen der LogORs
    md[i,t[i,k]] <- d[t[i,k]] - d[t[i,1]] + sw[i,k]      # gemeinsamer Erwartungswert in
    # Abhängigkeit von Basisparametern, Berücksichtigung der Konsistenz für mehrarmige RCTs
    taud[i,t[i,k]] <- tau *2*(k-1)/k                    # Präzision der Verteilung der LogORs
    w[i,k] <- (delta[i,t[i,k]] - d[t[i,k]] + d[t[i,1]]) # Adjustierung für mehrarmige RCTs
    sw[i,k] <-sum(w[i,1:k-1])/(k-1)                    # kumulative Adjustierung mehrarmiger RCTs
  }
}
d[1]<-0                                             # Referenzbehandlung
for (k in 2:NT)                                    # für alle anderen Interventionen
  {d[k] ~ dnorm(0,.001) }                          # a priori Vtlg der Basisparameter

```

## Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin

03.09.2013

```

sd ~ dunif(0.00001,2) # a priori Vtlg für SD zufälliger Effekte
tau <- 1/pow(sd,2) # Umrechnung auf Präzision
# Berechnung der ORs
for (c in 1:(NT-1))
  {
    for (k in (c+1):NT)
      {
        lor[c,k] <- d[k] - d[c] # Berechnung des Effektes auf logOR Skala
        log(or[c,k]) <- lor[c,k] # Berechnung der ORs
        orInv[c,k] <- 1/or[c,k] # Inverse ORs
      }
  }
# Berechnung der saturierten Deviance
for(i in 1:NS)
  {
    for(k in 1:na[i])
      {
        rhat[i,k] <- p[i,t[i,k]] * n[i, k]
        dev[i,k] <- 2*(r[i,k]*(log(r[i,k])-log(rhat[i,k]))+(n[i,k]-r[i,k])*(log(n[i,k]-r[i,k])-
          log(n[i,k]-rhat[i,k]))) # Deviance Funktion (McCullagh und Nelder)
      }
    resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]]) # Berechnng der Gesamtdeviance
  }
totresdev <- sum(resdev[]) # Totale Deviance
}

# Startwerte
inits1 <- list(d = c(NA, rep(0, NT-1)), sd = 1, mu = rep(0, nrow(daten)))
inits2 <- list(d = c(NA, rep(1, NT-1)), sd = .1, mu = rep(2, nrow(daten)))

```

```
inits3 <- list(d = c(NA, rep(-1, NT-1)), sd = 2, mu = rep(-2, nrow(daten)))
```

```
burn in: 100 000
```

```
Iterationen: 50 000
```

**Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Hauptanalyse (MTC) bei binären und stetigen Daten:**

```
mu[i] ~ dnorm(0, 0.001); d[k] ~ dnorm(0, 0.001); sd ~ dunif(0.00001, 2)
```

Angaben zur Spezifikation der a- priori- Verteilungen für die Sensitivitätsanalysen (MTC) bei binären Daten:

```
a priori Set 1: mu[i] ~ dnorm(0,0.0001); d[k] ~ dnorm(0,0.0001); sd ~ dunif(0.00001,10)
```

```
a priori Set 2: mu[i] ~ dunif(-100,100); d[k] ~ dunif(-100,100); sd ~ dnorm(0,0.001)I(0,).
```

**Anhang I – WinBUGS Code für die MTC Meta-Analyse von stetigen Daten**

```

model
{
# MTC Modell mit zufälligen Effekten und homogener Varianz, stetige Daten
for(i in 1:NS)                                # NS Anzahl der Studien
  {
  w[i, 1] <- 0                                # Referenzbehandlung
  delta[i, t[i, 1]] <- 0                      # Referenzbehandlung
  mu[i] ~ dnorm(0, 0.001)                     # a priori Vtlg für Studien-Basisrisiko
  for (k in 1:na[i])                           # na Anzahl der Studienarme
    {
    y[i, k] ~ dnorm(my[i, t[i, k]], prec.y[i, k]) # Normal Likelihood
    my[i, t[i, k]] <- mu[i] + delta[i, t[i, k]]
    prec.y[i, k] <- n[i, k]/pow(sd.y[i, k], 2)   # Berechnung der Präzision
    }
# Modell mit zufälligen Effekten
  for (k in 2:na[i])
    {
    delta[i,t[i,k]] ~ dnorm(md[i,t[i,k]],taud[i,t[i,k]])# Studienspezifische Vtlgen der LogORs
    md[i,t[i, k]] <- d[t[i, k]] - d[t[i, 1]] + sw[i, k] # gemeinsamer Erwartungswert in
    # Abhängigkeit von Basisparametern, Berücksichtigung der Konsistenz für mehrarmige RCTs
    taud[i,t[i, k]] <- tau *2*(k - 1)/k                # Präzision der Verteilung der LogORs
    w[i,k] <- (delta[i,t[i, k]]- d[t[i,k]] + d[t[i,1]]) # Adjustierung für mehrarmige RCTs
    sw[i,k] <- sum(w[i,1:k-1])/(k-1)                   # kummulative Adjustierung mehrarmiger RCTs
    }
  }
d[1] <- 0                                        # Referenzbehandlung
for (k in 2:NT)                                  # für alle anderen Interventionen
  {d[k] ~ dnorm(0, 0.001)}                       # a priori Vtlg der Basisparameter
sd ~ dunif(0.00001, 2)                          # a priori Vtlg für SD zufälliger Effekte
tau <- 1/pow(sd, 2)                              # Umrechnung auf Präzision

```

```
# Berechnung der Mittelwertdifferenzen
  for (c in 1:(NT-1))
    {
      for (k in (c+1):NT)
        {
          diff[c, k] <- d[k] - d[c]
          diffInv[c, k] <- -diff[c, k]
        }
    }
# Berechnung der saturierten Deviance
  for (i in 1:NS)
    {
      for (k in 1:na[i])
        {
          yhat[i, k] <- my[i, t[i, k]]
          dev[i, k] <- (y[i,k]-yhat[i,k])*(y[i,k]-yhat[i,k])
                    * prec.y[i,k]           # Deviance Funktion (McCullagh und Nelder)
        }
      resdev[i] <- sum(dev[i,1:na[i]])
    }
  totesdev <- sum(resdev[])                # Gesmatdeviance
}

# Startwerte
inits1 <- list(d = c(NA, rep(0,NT-1)), sd=1, mu=rep(0,nrow(daten)))
inits2 <- list(d = c(NA,rep(1, NT-1)), sd=.1, mu=rep(2,nrow(daten)))
inits3 <- list(d = c(NA,rep(-1,NT-1)), sd=2, mu=rep(-2,nrow(daten)))

burn in: 100 000
Iterationen: 50 000
```

**Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Hauptanalyse (MTC) bei binären und stetigen Daten:**

$\mu[i] \sim \text{dnorm}(0, 0.001)$ ;  $d[k] \sim \text{dnorm}(0, 0.001)$ ;  $sd \sim \text{dunif}(0.00001, 2)$

Angaben zur Spezifikation der A-priori-Verteilungen für die Sensitivitätsanalysen (MTC) bei binären Daten:

a priori Set 1:  $\mu[i] \sim \text{dnorm}(0,0.0001)$ ;  $d[k] \sim \text{dnorm}(0,0.0001)$ ;  $sd \sim \text{dunif}(0.00001,10)$

a priori Set 2:  $\mu[i] \sim \text{dunif}(-100,100)$ ;  $d[k] \sim \text{dunif}(-100,100)$ ;  $sd \sim \text{dnorm}(0,0.001)I(0,.)$ .

## Anhang J – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 oder 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Becker, Thomas <sup>5</sup>	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Brunner-Ziegler, Sophie <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Conrads-Frank, Annette <sup>6</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Eisenmann, Alexander <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Esteban, Eva <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fröschl, Barbara <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gartlehner, Gerald <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Grobe, Thomas <sup>5</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Hirschmann, Simon <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Marksteiner, Josef <sup>5</sup>	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Rosian-Schikuta, Ingrid <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Schnell-Inderst, Petra <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Siebert, Uwe <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sroczyński, Gaby <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Stürzlinger, Heidi <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Zsifkovits, Johannes <sup>5</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein

<sup>5</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009

<sup>6</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 12/2011



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>7</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>7</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>7</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>8</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>9</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>8</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>9</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.