

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

Berichtsplan

Auftrag: G09-01
Version: 1.0
Stand: 09.05.2011

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

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Schlagwörter: Major Depression, depressive Störung, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Mirtazapin, Kosten-Nutzen-Bewertung, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Tabellenverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Umsetzung des Auftrags.....	1
1.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	1
1.3 Derzeitige Regelung der Verordnungsfähigkeit.....	1
1.4 Definition und Eingrenzung des Krankheitsbildes	1
1.5 Epidemiologie und Krankheitslast	4
1.6 Krankheitsverlauf	4
1.7 Versorgungspfade und Versorgungsrealität	5
1.8 Therapieempfehlung in Deutschland	5
1.9 Krankheitskosten	6
2 Ziel der Untersuchung.....	8
3 Projektbearbeitung.....	9
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	9
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans.....	9
4 Methoden.....	12
4.1 Vorgehensweise und Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung.....	12
4.1.1 Population.....	12
4.1.2 Prüfsubstanzen und Komparatoren	12
4.1.2.1 Auswahl von Komparatoren	13
4.1.2.2 Einbezug und Zusammenfassung von Komparatoren	13
4.1.3 Endpunkte.....	14
4.1.3.1 Auswahl der Endpunkte.....	14
4.1.3.2 Endpunktspezifische Netzwerke und MTC-Analysen.....	14
4.1.4 Perspektive	16
4.1.5 Zeithorizont	17
4.1.6 Ausgaben-Einfluss-Analyse	17
4.2 Ergänzung der Nutzenbewertung.....	18
4.2.1 Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche.....	18
4.2.2 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die ergänzende Nutzenbewertung	19
4.2.2.1 Informationsbeschaffung	20

4.2.2.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	20
4.2.2.1.2	Suche nach weiteren Studien	21
4.2.2.1.3	Anfrage an Hersteller	21
4.2.2.2	Selektion relevanter Studien	21
4.2.3	Informationsbewertung von Primärstudien	21
4.2.4	Informationsbewertung von systematischen Übersichten	21
4.2.5	Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung	21
4.3	Bestimmung der Kosten	22
4.3.1	Ressourcenidentifikation	22
4.3.2	Mengenerfassung der Ressourcen	23
4.3.3	Bewertung der Ressourceneinheiten	23
4.3.4	Systematische Recherche nach Daten im Rahmen der Bestimmung der Kosten.....	24
4.3.4.1	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten	24
4.3.4.2	Informationsbeschaffung	25
4.3.4.2.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.3.4.2.2	Suche nach weiteren Daten	25
4.3.4.3	Selektion relevanter Studien	26
4.3.5	Informationsbewertung	26
4.3.6	Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung.....	26
4.4	Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen.....	26
4.4.1	Entscheidungsproblem	26
4.4.2	Modellierungstechnik	27
4.4.3	Systematische Recherche nach weiteren Daten	27
4.4.3.1	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von epidemiologischen Daten.....	28
4.4.3.2	Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Evaluationen	28
4.4.3.3	Informationsbeschaffung weiterer Daten.....	29
4.4.3.3.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.4.3.3.2	Suche nach weiteren Daten	29
4.4.3.4	Selektion relevanter Studien	29
4.4.4	Informationsbewertung	29
4.4.5	Gesamtdarstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung	30
4.4.6	Sensitivitätsanalysen	30
4.4.7	Darstellung der Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	31
4.5	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung bzw. Änderung der Regelung durch den G-BA im Projektverlauf.....	31
5	Literaturverzeichnis	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierung der Nutzenbewertung)	19
Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (optionale Erweiterung der Nutzenbewertung)	20
Tabelle 3: Ressourcenparameter aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft	22
Tabelle 4: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten)	25
Tabelle 5: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Epidemiologie)	28
Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (gesundheitsökonomische Evaluationen)	28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [17]).....	3
Abbildung 2: Exemplarisches Netzwerk für den Endpunkt Response basierend auf der Studienlage der Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C.....	16
Abbildung 3: Einflussdiagramm	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EK	Einschlusskriterium
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRV	Gesetzliche Rentenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAO	Monoaminoxidase
MTCA	Mixed-Treatment-Comparison-Analyse
NSMRI	Non Selective Monoamino Reuptake Inhibitor (nicht selektive Monoamino-Wiederaufnahmehemmer)
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
QLDS	Quality of Life in Depression Scale
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDC	Research Diagnostic Criteria
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TZA	Trizyklische Antidepressiva
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Umsetzung des Auftrags

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

1.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

Entsprechend den Fachinformationen sind die Wirkstoffe Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin für die unten genannten auftragsrelevanten Anwendungsgebiete zugelassen.

Venlafaxin (Trevilor® sowie als Generikum) [3]:

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

Duloxetin (Cymbalta®) [4]:

- Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression)

Bupropion (Elontril®) [5]:

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

Mirtazapin (Remergil® 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 Krankheitsbildes

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

Selbstmorde. Es wird angenommen, dass ca. 50 % der Suizide auf depressive Erkrankungen zurückzuführen sind [7].

In diesem Bericht steht die unipolare Depression im Mittelpunkt, einschließlich der depressiven Episode und der rezidivierenden depressiven Störung, definiert gemäß den Kategorien F32 und F33 der ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision) [8]. Entsprechend definiert das amerikanische Klassifikationssystem DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen; 4. Ausgabe) die „Major Depression“ als das Vorhandensein einer einzelnen Episode einer Depression (Major Depressive Episode) oder zweier bzw. mehrerer depressiver Episoden (Major Depression, rezidivierend) [9].

Für die Diagnose einer klinisch relevanten depressiven Episode nach dem Diagnosesystem des ICD-10 als auch des DSM-IV müssen eine bestimmte Anzahl und Ausprägung von Symptomen mindestens 2 Wochen lang vorhanden sein. Mindestens eines der Symptome ist entweder depressive Verstimmung oder Freude- / Interessenverlust. 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 (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. 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 gemäß ICD-10 als auch im DSM-IV der Schweregrad der Depression bzw. der depressiven Episode als leicht, mittelschwer oder schwer definiert [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, z. B. ICD-10, definiert ist.

Die **Response**, das Ansprechen auf eine Behandlung, beschreibt die Tatsache, dass eine partielle Remission beginnt, d. h. der Patient nicht mehr die volle Symptomatik zeigt. 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 Symptom-

besserung zu erfassen [15]. Hält die Remission, also die Symptombefreiheit, 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.

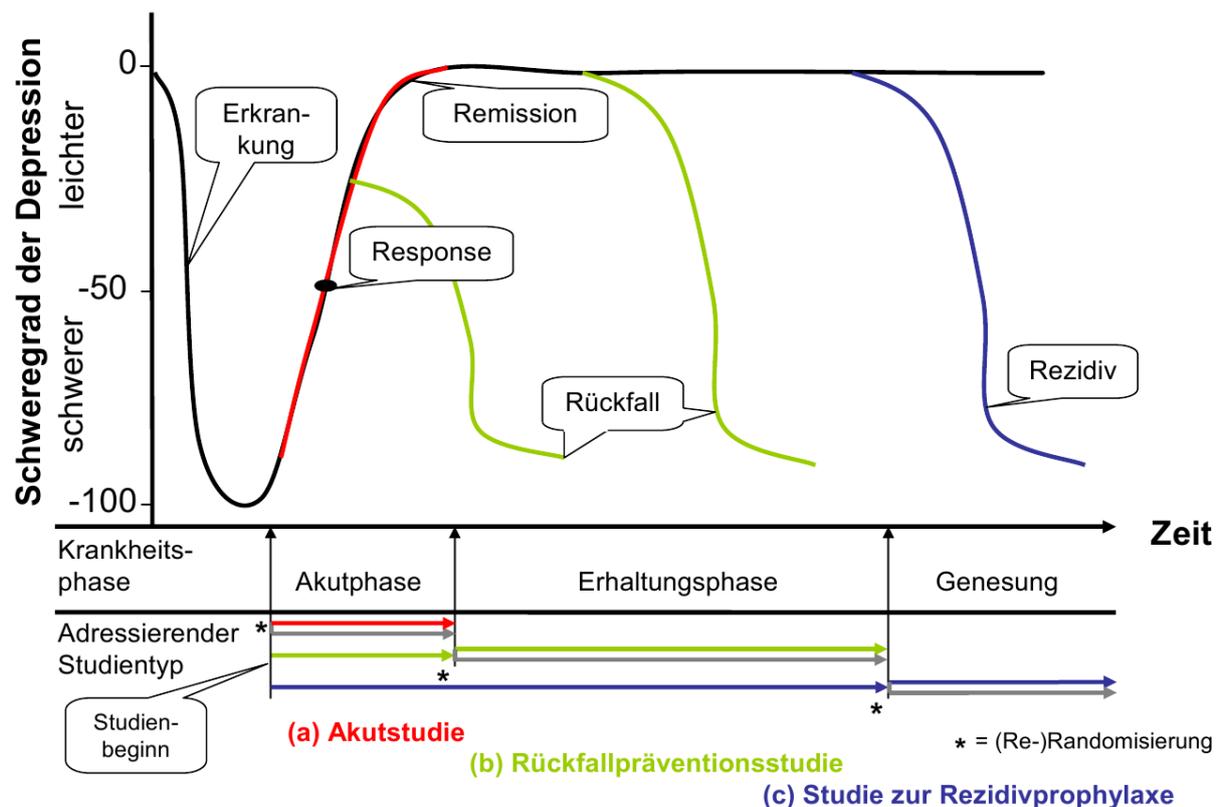


Abbildung 1: Schematischer Phasenverlauf der Depression (adaptiert nach [17])

Alle Daten, die in den folgenden Abschnitten zu Epidemiologie, Krankheitsverlauf sowie Versorgungspfaden und Versorgungsrealität genannt werden, wurden durch Vorabrecherchen im Rahmen der Erstellung dieses Berichtsplans ermittelt. Es ist zu berücksichtigen, dass die konkreten Daten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden, auf Basis systematischer Recherchen erhoben werden. Diese Recherchen werden in Kapitel 4 dieses Berichtsplans beschrieben. Die letztlich in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehenden Daten können daher von den hier im Hintergrundkapitel dargestellten Daten abweichen.

1.5 Epidemiologie und Krankheitslast

Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 berichtete für die „Major Depression“, erhoben entweder als Einzelepisode oder im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung, eine 12-Monats-Prävalenz von 8,3 %, sowie für die Gesamtheit depressiver unipolarer Störungen von 10,9 % [18,19]. In einer Studie aus dem Jahr 2007 wird die 12-Monats-Prävalenz der Depression (ICD-Kodierungen F32 und F33) in einer nicht-repräsentativen deutschen Bevölkerungsstichprobe basierend auf Versichertendaten 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 Punktprävalenz der „Major 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 Major Depression und / oder dysthyme Störung: 14,2 % versus 7,6 %; 12-Monats-Prävalenz Major 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 u. a. 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), d. h. der Summe der Lebensjahre, die durch Behinderung oder vorzeitigen Tod aufgrund einer Erkrankung verloren gehen), und könnte nach Schätzung der WHO im Jahr 2020 auf 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 Major 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 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, allgemeine Kraftlosigkeit, anhaltende Schmerzen und / oder körperliche Beschwerden u. a. das Vorliegen einer depressiven Störung aktiv exploriert werden soll [45].

Neben dem Hausarzt 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 auf eine mangelnde Erkennung bzw. fehlerhafte Diagnose depressiver Erkrankungen hin. Insbesondere die Unter- und Fehlversorgung im haus- und fachärztlichen Bereich wird wiederholt attestiert [45]. Neuere Modelle des Case- bzw. Disease-Managements bzw. der integrierten Versorgung wurden beschrieben und werden derzeit in verschiedenen Kontexten in Deutschland getestet [46].

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 Antidepressiva abgeraten (Empfehlungsgrad B). 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 des Nebenwirkungsprofils, welches sich für die verschiedenen Antidepressiva teilweise stark unterscheidet. Über den Einsatz eines bestimmten Antidepressivums wird unter Berücksichtigung der Charakteristika des Patienten (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbidität) und des Nebenwirkungsprofils des Medikamentes entschieden.

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

- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) (insbesondere Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Trimipramin)
- Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) (insbesondere Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)
- Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren (insbesondere Moclobemid, Tranylcypromin)
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNRI) (Venlafaxin, Duloxetin)
- Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Reboxetin)¹
- Alpha2-Rezeptor-Antagonisten (Mirtazapin)
- Selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahme-Hemmer (Bupropion)
- Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-5-HT_{2C}-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-GM Diagnosen: F32 bis F34) beliefen sich laut Statistischem Bundesamt in Deutschland im Jahr 2006 auf ca. 4,6 Mrd. Euro. Im Jahr 2008 sind die Gesamtkosten um weitere 600 Mio. Euro auf ca. 5,2 Mrd. Euro gestiegen, was einer Steigerung um ca. 13 % über 2 Jahre entspricht [47]. Die jährlichen direkten Behandlungskosten pro depressiven Patient werden entsprechend der Studienlage in Deutschland auf 686 bis 2073 Euro geschätzt [48,49].

Entsprechend den Angaben der Deutschen Angestellten Krankenkasse (DAK) waren im Jahr 2003 insgesamt 2,8 % aller Arbeitsunfähigkeitstage auf eine depressive Episode (F32)

¹ Nach der NVL ist Reboxetin „aufgrund der mangelnden Wirksamkeit gegenüber Placebo [...] nicht mehr für die klinische Praxis zu empfehlen“. [45,S. 95] Laut Beschluss des G-BA vom 16.09.2010 sind Arzneimittel mit dem Wirkstoff Reboxetin nicht mehr zulasten der GKV verordnungsfähig. Dieser Beschluss tritt erst nach erfolgter Nichtbeanstandung durch das Bundesministerium für Gesundheit und anschließender Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

zurückzuführen [50]. Da für Deutschland keine Daten vorliegen, die eine exakte Berechnung zuließen, schätzen Luppá et al. [51] auf Basis der internationalen Studienlage die Produktivitätsverluste durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit für das Jahr 2003 auf 1900 bis 3515 Euro pro depressiven Patient. Die Produktivitätsverluste aufgrund vorzeitiger Sterblichkeit schätzen Luppá et al. [51] für dasselbe Jahr auf 140 bis 285 Euro pro Patient und Jahr. Die indirekten Kosten pro Patient aufgrund von Morbidität und Mortalität belaufen sich somit auf 2040 bis 3800 Euro.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist 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 Major Depression.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat am 17.12.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 Major Depression sowie bei der Rückfallprävention und Rezidivprophylaxe durchzuführen.

In die Bearbeitung des Projekts werden 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 ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

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

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben, die im Folgenden beschrieben sind. Abgesehen von Anpassungen, die direkt aus den Stellungnahmen resultieren, erfolgte darüber hinaus eine methodische Änderung hinsichtlich der Anforderungen an die endpunktspezifischen Netzwerke innerhalb von MTC-Analysen. Diese Änderung und ihre Auswirkungen in Bezug auf die Abschnitte 4.1.3.2 (Endpunktspezifische Netzwerke) und 4.2.1 (Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche) des Berichtsplans werden ebenfalls im Folgenden dargestellt.

- Begriffliche Anpassungen im gesamten Dokument: Änderung des Begriffs „Vergleichsintervention“ in „Komparator“; Änderung des Begriffs „Prüfintervention“ in „Prüfsubstanz“
- Abschnitt 4.1.2.1:
 - Einschränkung der Komparatoren auf verordnungsfähige Antidepressiva, die zur Erstbehandlung eingesetzt werden

- Präzisierung, dass Placebo als Komparator in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingeht
- Abschnitt 4.1.2.2:
 - Änderung der Überschrift in „Einbezug und Zusammenfassung von Komparatoren“
 - Aufnahme des Formulierungsvorschlages aus den Stellungnahmen zur Datenlage und zur Rolle von Johanniskraut als Komparator
- Abschnitt 4.1.3.1:
 - Änderung der Überschrift in „Auswahl der Endpunkte“
 - Ergänzung von Kriterien, die zur Endpunktauswahl herangezogen wurden
 - Löschung des letzten Absatzes
- Abschnitt 4.1.3.2:
 - Präzisierungen zur Durchführung / Methodik von adjustierten indirekten Vergleichen sowie zur Quantifizierung von und zum Umgang mit Inkonsistenzen bei MTC-Analysen
 - Die im vorläufigen Berichtsplan in diesem Abschnitt beschriebene Anforderung an das Netzwerk, dass eine direkte Verbindung zwischen den Wirkstoffklassen SSRI und TZA vorliegen sollte, wird nicht aufrechterhalten. Diese ist weder für die Berechnung der MTC-Analysen erforderlich noch ergibt sich hieraus 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.
 - Verschiebung der Erläuterungen zum Begriff „Leitsubstanzen“ in Abschnitt 4.2.1
- Abschnitt 4.1.4: Erfassung von Rehabilitationskosten und damit Erweiterung der Perspektive um die Gesetzliche Rentenversicherung (GRV)
- Abschnitt 4.2.1:
 - 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 eine endpunktspezifische MTC-Analyse aufgrund einer fehlenden Verbindung zwischen identifizierten Vergleichen nicht berechnet werden kann. Der Abschnitt wurde entsprechend angepasst.
 - Einfügen eines Satzes zur Erläuterung des Begriffes „Leitsubstanzen“
- Abschnitt 4.2.2:
 - Ergänzung in den Tabellen 1 (EAN12) und 2 (EEN 11): Systematische Übersichten werden nur dann eingeschlossen, wenn die Publikationssprachen Deutsch oder Englisch sind.
 - Ergänzung in Tabelle 2, Einschlusskriterium 10 (EEN 10)

- Abschnitt 4.3.4: Spezifizierung, dass voraussichtlich Kostendaten der GKV aus den Jahren 2008 und 2009 herangezogen werden
- Abschnitt 4.3.4.1: Änderung Einschlusskriterium 6 (EK 6) in Tabelle 4
- 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 Central
- Abschnitt 4.4.5: Präzisierungen (Umformulierungen) zu den Themen „absolute und relative Effektmaße“ sowie „logarithmische Transformation von Effektmaßen“ in der Kosten-Nutzen-Bewertung
- Abschnitt 4.4.6: Ergänzung zum Thema „Umgang mit unterschiedlichen Effektschätzern aus MTC-Analysen und Direktvergleichen“

4 Methoden

4.1 Vorgehensweise und Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung

Grundlage der gesundheitsökonomischen Evaluation sind die Ergebnisse der vom IQWiG bereits durchgeführten Nutzenbewertungen, die in den Abschlussberichten A05-20A [1] und A05-20C [2] veröffentlicht wurden.

Für die hier vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt:

- eine Ergänzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abhängigkeit der aktuellen Datenlage, um die Effizienzgrenze über alle versorgungsrelevanten medikamentösen Behandlungsalternativen erstellen zu können,
- eine Bestimmung der mit den verglichenen Interventionen verbundenen Kosten und
- eine Zusammenführung der Daten zum Nutzen und zu den Kosten im Rahmen eines entscheidungsanalytischen Modells sowie die Durchführung einer Ausgaben-Einfluss-Analyse.

4.1.1 Population

Als Zielpopulation werden gemäß den vorgeschalteten Nutzenbewertungen Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression berücksichtigt. Die Diagnose-sicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. nach ICD-, DSM-IV- oder RDC [Research Diagnostic Criteria]-Kriterien) erfolgt sein (siehe Definition des Krankheitsbildes in Abschnitt 1.4). In den in der Nutzenbewertung des IQWiG 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 z. B. zur Angstbehandlung) verordnet worden sein. Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung wird analog verfahren.

4.1.2 Prüfsubstanzen und Komparatoren

Die zu prüfenden Interventionen sind die Gabe von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüfsubstanzen und Komparatoren muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungs- und für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) gültigen Erstattungsstatus erfolgen. Die Angemessenheit der Dosierung der Interventionen wird analog zu den vorgeschalteten Nutzenbewertungen anhand der in Deutschland empfohlenen Dosierungen bewertet.

Die für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevanten Komparatoren werden im Folgenden beschrieben.

4.1.2.1 Auswahl von Komparatoren

Zur Auswahl von Komparatoren wird zunächst die Gesamtzahl aller in einem Indikationsbereich zulasten der GKV verordnungsfähigen Arzneimittel auf ihre Relevanz für das Versorgungsgeschehen geprüft. Dabei können Komparatoren beispielsweise aufgrund von geringen Verordnungszahlen insbesondere bei gleichzeitig hohem Alter des Wirkstoffs ausgeschlossen werden (z.B. Mianserin). Des Weiteren werden nur verordnungsfähige Antidepressiva berücksichtigt, die zur Erstbehandlung eingesetzt werden. MAO-Hemmer (Tranlylcypromin, Moclobemid), beispielsweise, werden hingegen nicht regelhaft zur Erstbehandlung eingesetzt. Weiterhin wird geprüft, ob die Substanz möglicherweise in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen als häufiger Komparator genutzt wurde. Auch die Placebobehandlung wird in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung als Komparator betrachtet.

4.1.2.2 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 Meta-Analysen vorlag. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt anhand des I^2 Maßes und wird in der Regel im Fall $p > 0,2$ (im Heterogenitätstest) als nicht bedeutsam eingeschätzt (vergleiche Allgemeine Methoden 3.0, Abschnitt 6.4.7 [52]).

Sofern im Rahmen der Ergänzung der Nutzenbewertung weitere relevante Studien identifiziert werden, erfolgen für diese zusammen mit den in der vorgeschalteten Nutzenbewertung berücksichtigten Studien Meta-Analysen. Sollte sich in diesen Meta-Analysen keine bedeutsame Heterogenität zeigen, werden entsprechende Wirkstoffklassen als Komparatoren in den endpunktspezifischen Bewertungen berücksichtigt. Bedeutsame Heterogenität führt dazu, dass einzelne Substanzen separat in die Effizienzgrenzen eingehen.

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

- SSRIs (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)
- TZAs (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Imipramin, Maprolitin, Nortriptylin)

Folgende Substanzen wurden identifiziert, die keiner Wirkstoffklasse zuzuordnen sind:

- Agomelatin
- Trazodon

In den vorgeschalteten Nutzenbewertungen konnten keine direkten vergleichenden Studien zwischen den Wirkstoffen Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion oder Mirtazapin und Johanniskraut identifiziert werden. Sollten in der ergänzenden Nutzenbewertung entsprechende Studien identifiziert werden, kann Johanniskraut als Komparator in die Bewertung eingehen. Lithiumsalze wurden in den vorgeschalteten Nutzenbewertungen nicht

eingeschlossen, da sich für die untersuchte Zielerkrankung keine primäre Indikationsstellung ergab. Sie werden daher auch in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung keine Berücksichtigung finden.

4.1.3 Endpunkte

4.1.3.1 Auswahl der Endpunkte

Folgende Endpunkte aus den Nutzenbewertungen werden für die Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt:

- Response
- Remission
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des QLDS)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Rückfall
- Rezidiv

Für die Auswahl der Endpunkte galten auftragsbezogen folgende Kriterien: ausreichende Evidenzlage aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen, Minimierung von Endpunktüberlappungen, adäquate psychometrische Eigenschaften der Skalen, die zur Operationalisierung von Endpunkten eingesetzt wurden. Für alle betrachteten Endpunkte (Response, Remission, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Rückfall, Rezidiv) lag in den vorangehenden Nutzenbewertungen ausreichend Evidenz vor. Der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde eingeschlossen, da er das Auftreten unerwünschter Ereignisse (einschließlich der schweren unerwünschten Ereignisse) angemessen repräsentiert. Letztere wurden daher in der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht separat betrachtet. Aus dem Endpunkt „Depressionsskala Gesamtscore“ wurden die Endpunkte Response, Remission, Rückfall und Rezidiv hergeleitet. Der Endpunkt „Rezidiv“ wird explizit im Auftrag des G-BA genannt. Die Lebensqualität wird anhand der QLDS (Quality of Life in Depression Scale) in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen, weil nur für dieses Erhebungsinstrument zur Lebensqualität für eine Prüfsubstanz ein Beleg für einen Nutzen vorlag.

4.1.3.2 Endpunktspezifische Netzwerke und MTC-Analysen

Da nicht für jeden der unter 4.1.3.1 identifizierten Endpunkte ein direkter Vergleich der Prüfsubstanzen und Komparatoren vorliegt, werden für die Nutzenbetrachtung adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Diese erfolgen nach der Methode von Bucher (1997) [53] oder für komplexe Netzwerke (neben den direkten Vergleichen) in Form von MTC (Mixed-Treatment-Comparison)-Analysen auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [54].

Für jeden der Endpunkte wird im Rahmen der MTC-Analysen ein Netzwerk von direkt vergleichenden Studien erstellt, welches die Prüfsubstanzen (Venlafaxin, Duloxetin,

Bupropion, Mirtazapin) zu den gemäß Abschnitt 4.1.2.2 identifizierten Komparatoren in Verbindung setzt. Grundannahme einer solchen MTC-Analyse ist es, dass alle Effekte konsistent sind. Diese Konsistenzannahme lässt sich nur über einen Vergleich von direkter und indirekter Evidenz in geschlossenen Schleifen überprüfen. Für die Quantifizierung relevanter Inkonsistenz wird dem auf der Devianz des Modells basierenden Vorschlag von Dias et al. [55] gefolgt. Sollte sich bedeutsame Inkonsistenz im Rahmen einer MTC-Analyse zeigen, muss geprüft werden, ob bestimmte Effektmodifikatoren diese erklären können. Nachfolgend können auch Studien, von denen angenommen wird, dass sie zu Inkonsistenz geführt haben, gesondert berücksichtigt werden. Ebenso kann eine Einzelsubstanzbetrachtung im Vergleich zu einer Betrachtung von Substanzklassen zu einer Verringerung von Inkonsistenz führen.

Die folgenden Anforderungen an das Netzwerk sind wünschenswert. Zum einen sollen alle Prüfsubstanzen jeweils mit einem gemeinsamen Komparator (i. d. R. Placebo) direkt verbunden sein. Zum anderen sollten die Prüfsubstanzen miteinander über direkte Vergleiche verbunden sein. Dadurch wird eine Konsistenzprüfung durch den Vergleich von direkter und indirekter Evidenz ermöglicht. Liegt keine direkt vergleichende Studie zwischen 2 Prüfsubstanzen vor, kann gegebenenfalls der Vergleich dieser beiden Substanzen ausschließlich indirekt über eine dritte Intervention, einen sogenannten Brückenkomparator, erfolgen. Brückenkomparatoren fließen nicht notwendigerweise direkt in die Kosten-Nutzen-Bewertung ein. Weiterhin soll für jede der Prüfsubstanzen mit mindestens einer Substanz aus jeder Wirkstoffklasse ein Direktvergleich vorliegen.

Die folgende Abbildung 2 zeigt exemplarisch das Netzwerk auf Basis direkter Vergleiche, welches sich aus den vorgeschalteten Nutzenbewertungen für den Endpunkt Response ergeben hat (durchgezogene Linien). Bei diesem Netzwerk sollten zusätzlich jeweils eine Verbindung zwischen Bupropion und einer Substanz aus den Wirkstoffklassen TZA bzw. SSRI, eine Verbindung zwischen Duloxetin und einer Substanz aus der Wirkstoffklasse TZA sowie jeweils eine direkte Verbindung zwischen den Prüfsubstanzen Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin hergestellt werden (gestrichelte Linien).

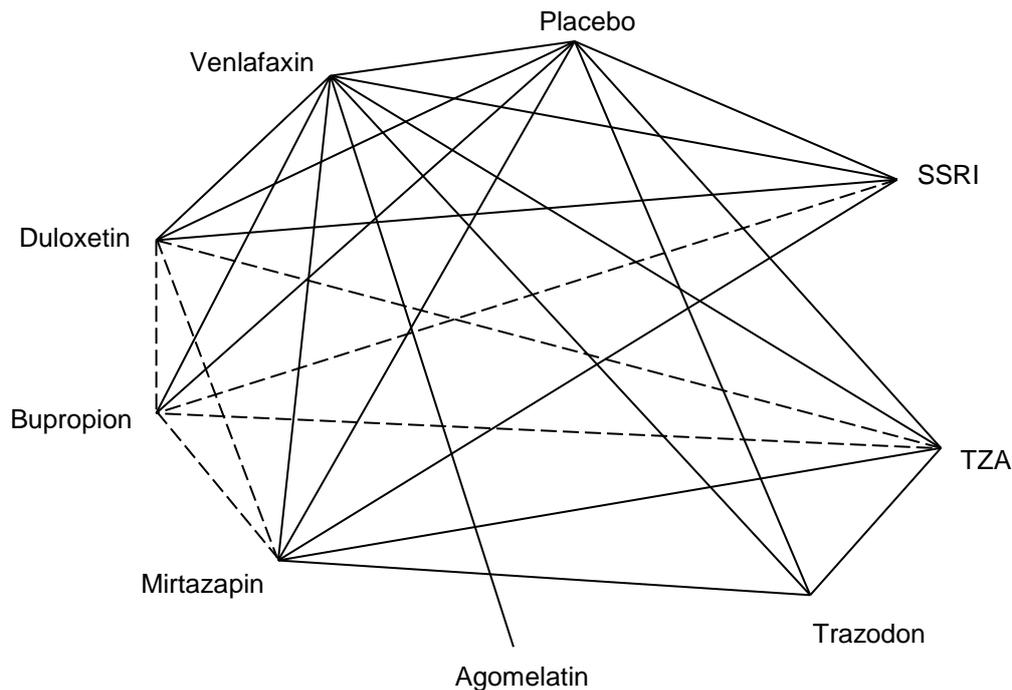


Abbildung 2: Exemplarisches Netzwerk für den Endpunkt Response basierend auf der Studienlage der Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C

4.1.4 Perspektive

Primär wird die Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß der Beauftragung des G-BA aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV durchgeführt. Unter diese Perspektive fallen alle Kosten für die GKV sowie bestimmte Ausgaben für Patienten (z. B. Zuzahlungen zu verordneten Leistungen). Ergänzend werden auftragsgemäß auch die Rehabilitationskosten, die von der gesetzlichen Rentenversicherung (GRV) getragen werden, einbezogen. Kosten der Frühverrentungen werden aufgrund des Zeithorizonts nicht berücksichtigt. Die soziale Pflegeversicherung wird ebenfalls nicht berücksichtigt, da deren Leistungen nur bei therapieresistenter Depression in Anspruch genommen werden können (SGB XI, §45a). Die Subgruppe der therapieresistenten depressiv erkrankten Personen wird jedoch in dieser Kosten-Nutzen-Bewertung nicht separat untersucht.

Bei der Depression sind zusätzlich zu den Kosten der GKV-Versichertengemeinschaft weitere relevante Kosten aufgrund von Fehlzeiten (Arbeitsunfähigkeitstage) zu erwarten. Die Kosten-Nutzen-Bewertung wird deshalb auch aus einer gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn durchgeführt, d. h., es werden zusätzlich noch Produktivitätsverluste (indirekte Kosten) berücksichtigt.

Die jeweiligen Ergebnisse werden dem Entscheidungsträger gesondert ausgewiesen zur Verfügung gestellt.

4.1.5 Zeithorizont

Die Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt in einem ersten Szenario zunächst über den durch randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) belegten Zeitraum. Für die Behandlung der Akutphase der Depression ergeben sich aus der Studienlage im Rahmen der vorgeschalteten Nutzenbewertung belegbare Effekte für einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen, wobei auch Langzeitakutstudien Zeiträume von bis zu 6 Monaten abdecken, für die Rückfallprävention für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und für die Rezidivprophylaxe für einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten.

Im Rahmen eines zweiten Szenarios wird ein entscheidungsanalytisches Modell für einen Zeitraum von 12 Monaten angelegt. Dieser Zeitraum kann in Abhängigkeit von den Ergebnissen der ergänzenden Nutzenrecherche erweitert werden. Im zweiten Szenario wird mithilfe eines entscheidungsanalytischen Modells, in welches Daten aus dem ersten Szenario zur Nutzenbewertung mit einfließen, das Versorgungsgeschehen zusammen mit dem anfallenden Ressourcenverbrauch modellhaft abgebildet.

4.1.6 Ausgaben-Einfluss-Analyse

Zusätzlich zur vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluation des Kosten-Nutzen-Verhältnisses erfolgt eine Ausgaben-Einfluss-Analyse zur Bewertung der direkten finanziellen Konsequenzen der Erstattung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin für das System der GKV.

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt aus der Perspektive des Kostenträgers, der GKV, und unterscheidet sich damit von der Perspektive der vergleichenden gesundheitsökonomischen Evaluation.

Folgende Szenarien werden berücksichtigt:

- ein Referenzszenario, definiert durch die aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien (d. h. derzeitige Antidepressiva-Verschreibungspraxis) für die betrachtete Population (an Depression leidende Patienten wie in 4.1.1 definiert) unter Berücksichtigung der aktuell geltenden Preise für diese Therapien, und
- ein zweites Szenario berücksichtigt das Ausgabengeschehen unter der Annahme, dass Arzneimittel in der bisherigen Verschreibungspraxis in unterschiedlichem Grad durch Prüfsubstanzen substituiert werden. Hierfür werden verschiedene Unterszenarien berechnet.

Die Annahmen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse (insbesondere Population, Prüfsubstanzen und Komparatoren) orientieren sich an den dargestellten Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung.

Für jedes der beiden Szenarien wird die Anzahl der GKV-Versicherten ermittelt, die mit den jeweiligen Antidepressiva behandelt werden.

Die GKV wird nach dem Umlageverfahren finanziert, d. h. die jährlichen Einnahmen müssen die jährlichen Ausgaben finanzieren. Weiterhin gelten das Prinzip der Beitragssatzstabilität gemäß § 71 SGB V und das Wirtschaftlichkeitsgebot gemäß § 12 SGB V. Der für die GKV relevante Budgetzeitraum beträgt somit ein Jahr.

Dementsprechend wird in der Ausgaben-Einfluss-Analyse ein Zeitraum von einem Jahr betrachtet. Zur Abschätzung längerfristiger Konsequenzen für den Kostenträger wird zusätzlich ein Zeithorizont von bis zu 3 Jahren betrachtet.

4.2 Ergänzung der Nutzenbewertung

4.2.1 Systematische Aktualisierungs- und Erweiterungsrecherche

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

Bei der Aktualisierungsrecherche werden sowohl Primärstudien (ausschließlich RCTs) als auch systematische Übersichten gesucht, die jedoch vornehmlich zur Identifikation von Primärstudien ausgewertet werden. Die Aktualisierungsrecherche umfasst 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 ist 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.

Darüber hinaus wird optional eine Erweiterungsrecherche durchgeführt, um im Rahmen der Nutzenbewertung nicht recherchierte Studien zu identifizieren, mit deren Hilfe die Durchführung endpunktspezifischer MTC-Analysen ermöglicht werden kann. Dies ist dann der Fall, wenn das Netzwerk, das auf den vorgeschalteten Nutzenbewertungen und der Aktualisierungsrecherche basiert, nicht verbunden ist. Bei der Erweiterungsrecherche wird primär nach systematischen Übersichten gesucht. Sollten keine solchen vorliegen, wird nach Primärstudien zu einzelnen Substanzen bzw. zu Leitsubstanzen als Vertreter von Wirkstoffklassen recherchiert. Unter Leitsubstanzen werden häufig verordnete oder in den meisten vergleichenden Studien eingeschlossene Substanzen verstanden.

Spezifisch für den Wirkstoff Agomelatin werden die Daten aus dem entsprechenden Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (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.

Gemäß den Methoden des Instituts [52] muss es sich bei den systematischen Übersichten um aktuelle Arbeiten handeln, deren Studiendesign und Berichtsqualität dem aktuellen Stand der

biometrischen bzw. klinisch epidemiologischen Vorgaben entsprechen. Aus diesem Grunde werden systematische Übersichten eingeschlossen, die nach dem Jahr 2000 publiziert wurden.

4.2.2 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 1) bzw. Erweiterungsrecherche (Tabelle 2).

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (Aktualisierung der Nutzenbewertung)

Einschlusskriterien	
EAN1	Erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 4.1.1 definiert
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 wie in Abschnitt 4.1.2 definiert
EAN4	Komparatoren: Vergleichsbehandlung mit Placebo, anderen, chemisch definierten Antidepressiva (inkl. der je anderen Prüfsubstanzen) wie in Abschnitt 4.1.2.1 bzw. 4.1.2.2 definiert und Johanniskraut
EAN5	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben)
EAN6	RCTs mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte bzw. systematische Übersichten auf Basis von RCTs (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
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 (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
EAN12	Systematische Übersichten: Publikationssprache Deutsch oder Englisch
EAN13	Vollpublikation verfügbar

Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (optionale Erweiterung der Nutzenbewertung)

Einschlusskriterien	
EEN1	Erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 4.1.1 definiert
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 1 bzw. Komparatoren, die zur Verbindung der endpunktspezifischen Netzwerke benötigt werden (Direktvergleiche), bzw. eine als Brückenkomparator identifizierte Einzelsubstanz (wie in Abschnitt 4.1.3.2 definiert)
EEN4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben)
EEN5	Systematische Übersichten von RCTs, ggf. Primärstudien (RCTs) mit Verblindung der Studienteilnehmer und der behandelnden Ärzte (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
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 (wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben)
EEN11	Systematische Übersichten: Publikationssprache Deutsch oder Englisch
EEN12	Vollpublikation verfügbar

4.2.2.1 Informationsbeschaffung

4.2.2.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- 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

(CDSR) (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (Other Reviews) und Health Technology Assessment (HTA) Database (Technology Assessments)

4.2.2.1.2 Suche nach weiteren Studien

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

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

4.2.2.1.3 Anfrage an Hersteller

Sofern für die Bewertung erforderlich, werden ergänzende Informationen bei den Herstellern von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin angefragt.

4.2.2.2 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.2.3 Informationsbewertung von Primärstudien

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Ergänzung der Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit überprüft.

In die Informationsbewertung werden folgende Aspekte einbezogen: Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie Anteil nicht ausgewerteter Probanden. Auf Grundlage dieser Kriterien wird das Verzerrungspotenzial der Studien eingestuft.

4.2.4 Informationsbewertung von systematischen Übersichten

Sofern systematische Übersichten nicht nur als Informationsquelle zur Identifizierung von relevanten Primärstudien (RCTs) dienen, müssen diese auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreichen [56]. Das Verzerrungspotenzial der in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien sollte von deren Autoren zumindest anhand der oben aufgeführten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.3) bewertet worden sein.

4.2.5 Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin bzw. der ergänzenden Nutzenbewertung werden tabellarisch aufbereitet und zusammen-

fassend dargestellt. Die Darstellung erfolgt endpunktspezifisch. Diese Daten bilden die Grundlage für die weitere gesundheitsökonomische Evaluation.

4.3 Bestimmung der Kosten

4.3.1 Ressourcenidentifikation

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

Der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft folgend gehen in die Kostenbestimmung die in Tabelle 3 aufgeführten Parameter ein:

Tabelle 3: Ressourcenparameter aus Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft

Kosenkategorie	Ressourcenkonsum
Direkte erstattungsfähige medizinische Kosten	Ambulante Arztkontakte Prozeduren und Diagnostik Medikamente Heilmittel Hilfsmittel Krankenhausaufenthalte Rehabilitation Dienstleistungen
Direkte nicht erstattungsfähige medizinische Kosten	Zuzahlungen (inkl. Praxisgebühr) zu den o. g. medizinischen Leistungen
Direkte nicht medizinische Kosten (erstattungsfähig und nicht erstattungsfähig)	Fahrtkosten Haushaltshilfen

Der gesellschaftlichen Perspektive im engeren Sinn folgend gehen in die Kostenbestimmung ein:

- direkte erstattungsfähige medizinische Kosten
- direkte erstattungsfähige nicht medizinische Kosten
- direkte medizinische und nicht medizinische Kosten, die von Betroffenen bzw. Angehörigen selbst getragen werden müssen (nicht erstattungsfähige Kosten)
- indirekte Kosten (Produktivitätsverluste)

4.3.2 Mengenerfassung der Ressourcen

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

Soweit sinnvoll und in Abhängigkeit von der Datenlage möglich, wird der Ressourcenverbrauch einzelner relevanter Kostenkomponenten (z. B. nicht erstattungsfähige Kosten) detailliert nach dem Micro-Costing-Ansatz erfasst. Andernfalls erfolgt die Mengenerfassung des Ressourcenkonsums nach dem Macro-Costing-Ansatz [57].

4.3.3 Bewertung der Ressourceneinheiten

Die Bewertung der Ressourceneinheiten erfolgt aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV.

Zusätzlich werden in einem zweiten Szenario die indirekten Kosten aufgrund von Produktivitätsausfällen berücksichtigt. Diese werden mithilfe des Humankapitalansatzes berechnet [57].

Die Opportunitätskosten der Versichertengemeinschaft der GKV werden durch regulierte und verhandelte Preise auf Gesundheitsmärkten repräsentiert. Grundlage der Bewertung sind daher die innerhalb der GKV geltenden aktuellen Gebührenordnungen, z. B. EBM 2000plus für ambulante ärztliche Leistungen, Tagespflegesätze und G-DRG-Fallpauschalen-Katalog für stationäre Leistungen. Für die Bewertung von Rehabilitationsleistungen werden die nach Träger unterschiedlichen Vergütungssätze zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst.

Da Arzneimittel ambulant und stationär einer unterschiedlichen Vergütungssystematik unterliegen, kommt folgendes Vorgehen zur Anwendung: Im Bereich der stationären Versorgung sind die Arzneimittel in der Regel Teil der entsprechenden pauschalen Vergütung. Im ambulanten Bereich werden zunächst die Apothekenabgabepreise zur Grundlage genommen. Diese werden um den allgemeinen GKV-Rabatt reduziert. Kassenspezifische Rabatte können nicht abgebildet werden.

Aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV werden Zuzahlungen sowie Selbstbehalte zu medizinischen Leistungen gesondert ausgewiesen.

In der Effizienzgrenzenanalyse wird dem Prinzip der Effizienz folgend der jeweils günstigste Vertreter einer Wirkstoffklasse ausgewählt. Der Preis dieses Vertreters wird in der Regel über einen 12-Monats-Zeitraum gemittelt.

Bei Preisdaten aus unterschiedlichen Zeitperioden, die in der Kosten-Nutzen-Bewertung genutzt werden, erfolgt eine Anpassung mithilfe von soweit vorliegend spezifischen oder alternativ dazu allgemeinen Verbraucherpreisindices, die vom Statistischen Bundesamt zur

Verfügung gestellt werden [47]. Sollten noch weitere Preissteigerungsraten aus anderen Quellen einbezogen werden, erfolgt eine Sensitivitätsanalyse hierzu.

Um Kosten und Nutzen medizinischer Interventionen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, vergleichen zu können, wird die in den allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung beschriebene Diskontierung durchgeführt [58]. In den vorgeschalteten Nutzenbewertungen konnten jedoch nur Studien mit einer Laufzeit von höchstens einem Jahr eingeschlossen werden. Falls sich auf Grundlage der Ergänzung der Nutzenbewertung ein längerer Zeitraum ergeben sollte, wird in Anlehnung an die international geltenden langfristigen Kapitalmarktkosten [59] eine Diskontierungsrate in Höhe von 3 % festgesetzt. Für die Nutzen- und für die Kostenseite werden identische Diskontierungsraten verwendet.

4.3.4 Systematische Recherche nach Daten im Rahmen der Bestimmung der Kosten

Da in der Regel nicht alle relevanten Informationen im Rahmen einer einzigen Datenquelle erhoben werden, kann es notwendig sein, kostenbezogene Informationen aus einer Vielzahl von Quellen zu sammeln. Hierzu wird eine systematische Literaturrecherche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen oder anderen Studien mit Daten zum Ressourcenverbrauch in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Außerdem werden Recherchen und Abfragen nach weiteren Daten bei den Leistungserbringern und relevanten Kostenträgern vorgenommen.

Erst Kostendaten der GKV in Bezug auf die gesundheitlichen Versorgungsleistungen ermöglichen eine Kosten-Nutzen-Bewertung mit aktuellen und repräsentativen Aussagen zur Kostenseite. Daten aus anderen Quellen können nur als unzureichende Proxies dienen, die keine ausreichende Belastbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

Für die Ausgaben-Einfluss-Analyse sind GKV-Kostendaten unabdingbare Voraussetzung, weil die Ergebnisse dieser Analyse die Bestimmung der Belastung des GKV-Systems durch die zu bewertenden Arzneimitteln erst ermöglicht. Bei der Bestimmung der Kosten sollen Daten ab 2005 berücksichtigt werden, um zum einen die aktuelle Versorgung und zum anderen die Veränderungen von Vergütungsmodalitäten abzubilden. Ferner ist dabei die spezifische Vergütungssystematik im Rahmen stationärer psychiatrischer Versorgungsleistungen zu berücksichtigen. Kostendaten der GKV werden voraussichtlich aus den Jahren 2008 und 2009 herangezogen.

4.3.4.1 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Daten zur Bestimmung der Kosten.

Tabelle 4: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Bestimmung der Kosten)

Einschlusskriterien	
EK1	Erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 4.1.1 definiert
EK2	Daten zu dem in Tabelle 3 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	Kostendaten ab 2005

4.3.4.2 Informationsbeschaffung

4.3.4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

- 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).

4.3.4.2.2 Suche nach weiteren Daten

Zusätzlich zur Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Daten herangezogen werden:

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

Zur Ergänzung der Daten aus diesen Quellen können ggf. im Rahmen der Identifikation des Ressourcenkonsums Expertenmeinungen, z. B. bei der Darstellung des realen Versorgungsgeschehens, berücksichtigt werden.

4.3.4.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.3.5 Informationsbewertung

Die Bewertung der Datenqualität bildet die Grundlage für die Auswahl der Daten zur Bestimmung der Kosten.

Aspekte der Bewertung der Datenqualität sind insbesondere

- Objektivität
- Validität
- Reliabilität
- Vollständigkeit
- Repräsentativität

Die Operationalisierung dieser Aspekte erfolgt auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 3.0 [52], Allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten [58] sowie der Arbeitspapiere Kostenbestimmung [57] und Modellierung [60].

4.3.6 Zusammenfassung und Darstellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung

Die Kostendaten werden tabellarisch aufbereitet und zusammenfassend dargestellt. Die Darstellung erfolgt für alle Prüfsubstanzen und Komparatoren der gesundheitsökonomischen Evaluation.

Die einzelnen Kostenparameter werden zusammengeführt und als Nettokosten pro Patient quantifiziert. Diese bilden die Grundlage für die weitere gesundheitsökonomische Evaluation.

4.4 Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen

Um die Konsequenzen der verschiedenen Interventionen hinsichtlich des Nutzens, Schadens sowie der anfallenden Kosten und die hierfür notwendigen Daten aus unterschiedlichen Quellen zusammenzuführen und im Anschluss diese Interventionen zu priorisieren, werden entscheidungsanalytische Modelle eingesetzt.

4.4.1 Entscheidungsproblem

Das im Rahmen der Modellierung betrachtete Entscheidungsproblem wird im nachfolgenden Einflussdiagramm dargestellt.

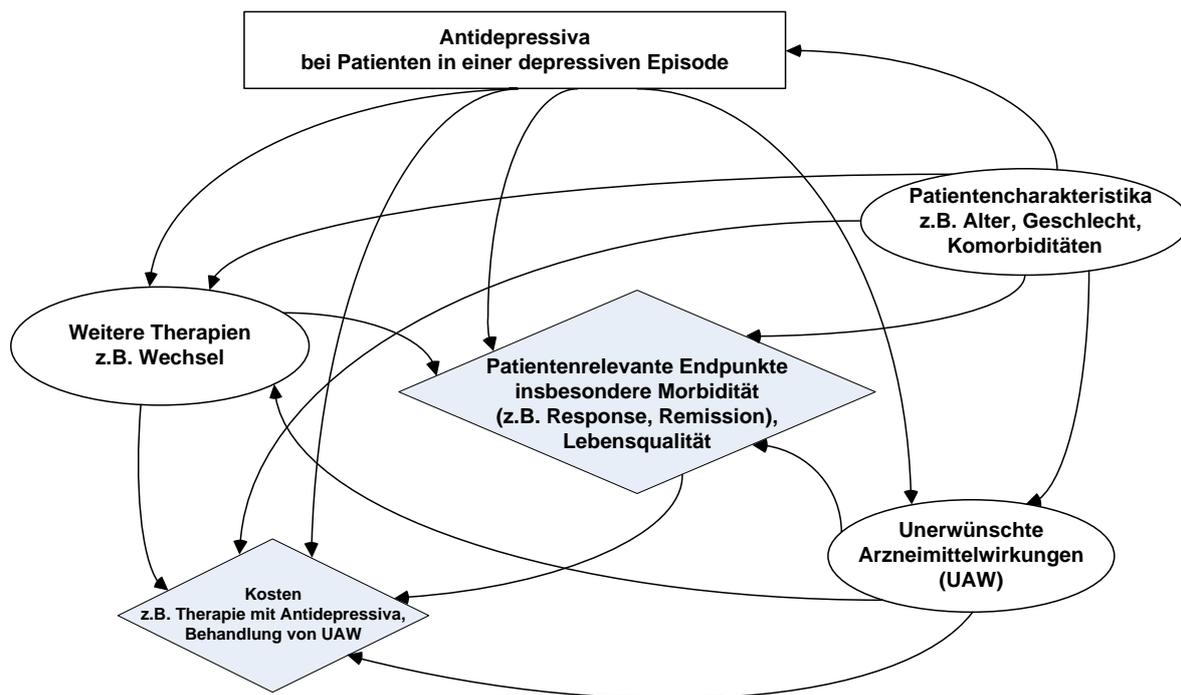


Abbildung 3: Einflussdiagramm

4.4.2 Modellierungstechnik

Die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik erfolgt grundsätzlich nicht im Voraus, sondern sollte insbesondere in Abhängigkeit von den Erfordernissen der zu betrachtenden Erkrankung und den entsprechenden Ansprüchen an die Modellstruktur erfolgen. Aufgrund der Besonderheiten der Erkrankung (chronische Erkrankung; wiederholtes Auftreten depressiver Episoden: Rückfälle, Rezidive; Zeitabhängigkeit der Parameter) kämen sowohl Markov-Modelle als auch Einzelereignissimulationsmodelle bei der angestrebten Modellierung infrage. In der bisherigen Hintergrundrecherche zu diesem Berichtsplan wurden jedoch keine Quellen gefunden, in denen individuelle patientenbezogene Daten zur Verfügung stünden. Aus diesem Grund wird bei der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung ein Markov-Modell zur Modellierung der Kosten und Effekte verschiedener Interventionen verwendet werden.

4.4.3 Systematische Recherche nach weiteren Daten

Zur Erstellung eines entscheidungsanalytischen Modells sowie zur Durchführung der Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgen systematische Recherchen nach Studien und weiteren Daten. Hierzu gehört zum einen eine systematische Recherche nach epidemiologischen Daten, mit denen das Modell bzw. die Ausgaben-Einfluss-Analyse gespeist werden können. Zum anderen erfolgt auch eine systematische Recherche nach gesundheitsökonomischen Studien, um das vom IQWiG erstellte Modell mit anderen schon vorhandenen Modellen abgleichen zu können.

Das im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung erstellte Modell soll mit aktuellen epidemiologischen Daten gespeist werden. Aus der Vorabrecherche zu diesem Berichtsplan geht hervor, dass Publikationen ab dem Jahr 2000 diese Anforderung erfüllen.

4.4.3.1 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von epidemiologischen Daten

Die folgende Tabelle 5 zeigt die Kriterien für den Einschluss von epidemiologischen Daten bei der Erstellung des Modells bei Patienten mit einer Major Depression.

Tabelle 5: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Daten (Epidemiologie)

Einschlusskriterien	
EEp1	Erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 4.1.1 definiert
EEp2	Daten zur Epidemiologie einer Depression (u. a. Prävalenz, Inzidenz der Erkrankung, relevante Folgeereignisse sowie Mortalität)
EEp3	Daten zur Bevölkerung in Deutschland
EEp4	Bei Studien: Vollpublikation verfügbar
EEp5	Administrative Daten, epidemiologische Studien
EEp6	Publikationsjahr ab 2000

4.4.3.2 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Evaluationen

Die folgende Tabelle 6 zeigt die Kriterien für den Einschluss von gesundheitsökonomischen Studien zur Validierung des Modells bei Patienten mit einer Major Depression.

Tabelle 6: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien (gesundheitsökonomische Evaluationen)

Einschlusskriterien	
EGö1	Erwachsene Patienten mit einer Depression wie unter Abschnitt 4.1.1 definiert
EGö2	Intervention: Medikamentöse Behandlung der Depression
EGö3	Vollpublikation verfügbar
EGö4	Gesundheitsökonomische Evaluationen bzw. systematische Übersichten gesundheitsökonomischer Evaluationen, die entscheidungsanalytische Modelle enthalten.
EGö5	Publikationsjahr ab 2000

4.4.3.3 Informationsbeschaffung weiterer Daten

4.4.3.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die Suche nach weiteren modellrelevanten epidemiologischen Daten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) Die Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen bzw. entscheidungsanalytischen Modellen wird 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)

4.4.3.3.2 Suche nach weiteren Daten

Zusätzlich zur Suche nach Studien in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung weiterer Daten herangezogen werden:

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

Insbesondere bei der Erstellung des Modells (z. B. des Einflussdiagramms, der Modellstruktur) können ergänzende Expertenmeinungen hilfreich sein.

4.4.3.4 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.4.4 Informationsbewertung

Die Bewertung der Datenqualität bildet die Grundlage für die Auswahl der Daten zur Bestimmung der Kosten-Nutzen-Verhältnisse.

Aspekte der Bewertung der Datenqualität sind insbesondere:

- Objektivität
- Validität
- Reliabilität
- Vollständigkeit
- Repräsentativität

Die Operationalisierung dieser Aspekte erfolgt auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 3.0 [52], Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten 1.0 [58] sowie der Arbeitspapiere Kostenbestimmung [57] und Modellierung [60].

4.4.5 Gesamtdarstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung

Zur Konstruktion der Effizienzgrenze werden alle Interventionen in ein Koordinatensystem eingetragen:

Auf der vertikalen Achse (y-Achse) wird der Nutzen (oder ggf. Schaden) abgetragen. Es können absolute Effektmaße (z. B. Anzahl respondierender Patienten, vermiedene Therapieabbrüche) oder relative Effektmaße (logarithmische Transformation von z. B. Odds Ratios) dargestellt werden. Eine logarithmische Transformation von relativen Effektmaßen ist erforderlich, um deren Bereich zwischen 0 und 1 in eine approximativ kardinalskalierte Nutzenachse zu überführen. Die Darstellung der Effizienzgrenzen erfolgt mithilfe der entsprechenden absoluten / relativen Effektmaße.

Auf der horizontalen Achse (x-Achse) werden die ermittelten gesamten Nettokosten pro Patient abgetragen.

Es wird für jeden betrachteten Endpunkt szenariobezogen eine separate Effizienzgrenze erstellt und dem Entscheidungsträger zur Verfügung gestellt.

4.4.6 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden bei den verschiedenen Schritten der gesundheitsökonomischen Evaluation Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Auf der Nutzenseite fließen primär die Effektschätzer aus den MTC-Analysen in das Modell ein. Unterschiede im Vergleich zu Effektschätzern aus Direktvergleichen können bei gegebener Relevanz im Rahmen von Sensitivitätsanalysen im Hinblick auf deren Auswirkungen auf die Modellergebnisse dargestellt werden.

Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Modellierung werden im ersten Schritt deterministische univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen insbesondere für folgende Parameter durchgeführt:

- Therapiedauer
- Effektschätzer

- relevante Kostenkomponenten
- nicht interventionsassoziierte zukünftige Kosten
- zugrundeliegende epidemiologische Daten
- Diskontierungsraten von 0 % und 5 % (falls der Zeitraum der Evaluation ein Jahr übersteigt)

Die Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analysen werden sowohl tabellarisch als auch in Form eines Tornado-Diagramms dargestellt, in dem die entsprechenden Inputparameter-Spannweiten den Ergebnisspannweiten gegenübergestellt werden.

Im zweiten Schritt werden probabilistische Sensitivitätsanalysen für diejenigen Parameter durchgeführt, die bei den deterministischen Sensitivitätsanalysen den größten Einfluss gezeigt haben.

Ergänzend werden strukturelle Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.4.7 Darstellung der Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt unter Berücksichtigung unterschiedlicher Szenarien zur Marktgestaltung. Die Ergebnisse werden als Wertebereich präsentiert. Des Weiteren erfolgen sowohl eine Angabe des Gesamtbetrags als auch eine Angabe als Anteil an den Jahresausgaben.

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

Sofern sich im Projektverlauf eine Einschränkung oder Widerrufung der Zulassung der zu bewertenden Interventionen ergibt, wird die Kosten-Nutzen-Bewertung gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen in der Regelung durch den G-BA der zu bewertenden Interventionen ergeben, insbesondere die Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe, wird die Kosten-Nutzen-Bewertung modifiziert.

5 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Pfizer. Trevilor retard: Fachinformation [online]. 02.2010 [Zugriff: 24.09.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Lilly. Cymbalta: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 24.09.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. GlaxoSmithKline. Elontril 150 mg / 300 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung: Fachinformation [online]. 03.2009 [Zugriff: 24.09.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Pharma E. Remergil SolTab 15 mg / 30 mg / 45 mg Schmelztabletten: Fachinformation [online]. 09.2008 [Zugriff: 24.09.2010]. 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/docs/pdf/euguide/ewp/051897en.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 JWJ, 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, Abhloz H-H. 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“ (Bundesgesundheitssurvey 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, co-morbidity 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.
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, Bundesverband der Angehörigen psychisch Kranker 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.
46. Klesse C, Bermejo I, Härter M. Neue Versorgungsmodelle in der Depressionsbehandlung. *Der Nervenarzt* 2007; 78(3): 585-595.
47. Statistisches Bundesamt. *Preise: Verbraucherpreisindizes für Deutschland*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2010. (Lange Reihen ab 1948; Band März 2010).
48. Friemel S, Bernert S, Angermeyer MC, König HM. Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiatr Prax* 2005; 32(3): 113-121.

49. 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.
50. 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>.
51. Luppá 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.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
53. 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.
54. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *JAMA* 2006; 101(474): 447-459.
55. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944.
56. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
57. 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.
58. 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.
59. Desroches B, Francis M. World real interest rates: a global savings and investment perspective [online]. 03.2007 [Zugriff: 26.05.2009]. (Bank of Canada Working Paper; Band 2007-16). URL: <http://www.bank-banque-canada.ca/en/res/wp/2007/wp07-16.pdf>.
60. 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.