

IQWiG-Berichte – Nr. 317

**Vortioxetin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-16
Version: 1.0
Stand: 30.07.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.05.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-16

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Tom Bschor, Schlosspark-Klinik, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Corinna Kiefer
- Sibylle Sturtz
- Corinna ten Thoren
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Vortioxetin, Depressive Störung, Nutzenbewertung

Keywords: Vortioxetine, Depressive Disorder, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellungen	8
2.3 Fragestellung 1: Akuttherapie	9
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Studienpool	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.1.3 Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien / Patienten für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs	15
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	20
2.4 Fragestellung 2: Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie	20
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	21
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	21
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	22
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	23
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	23
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	26
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	26
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	28
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	31

2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	31
2.6.2.3.2	Studienpool	33
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	37
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	37
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	38
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	38
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	38
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	38
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	39
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	39
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	39
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	39
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	39
3	Kosten der Therapie	40
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	40
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	40
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	40
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	42
3.2.1	Behandlungsdauer	43
3.2.2	Verbrauch	43
3.2.3	Kosten.....	44
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile	45

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	45
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	46
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	46
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	46
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	47
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	47
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	48
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
6	Literatur	52
Anhang A – Tabellen der potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU.....		57
A.1	– Charakterisierung der potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU	57
A.2	– Charakterisierung der Interventionen in den potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU.....	66
A.3	– Patientencharakteristika in den potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU	76
Anhang B – Tabellen der ausgeschlossenen Studien.....		85
B.1	– Charakterisierung der ausgeschlossenen Studien	85
B.2	– Charakterisierung der Interventionen in den ausgeschlossenen Studien	88
B.3	– Patientencharakteristika in den ausgeschlossenen Studien.....	89
Anhang C – Tabellen der zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien		93
C.1	– Charakterisierung der zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien	93
C.2	– Charakterisierung der Interventionen in den zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien	95
C.3	– Patientencharakteristika in den zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien	96
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 3: Studienpool – potenziell relevante RCT im Studienpool des pU, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	12
Tabelle 4: Studienpool – zusätzliche durch die Überprüfung des Studienpools identifizierte potenziell relevante RCT, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram.....	13
Tabelle 5: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	22
Tabelle 6: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	47
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	49
Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	57
Tabelle 10: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	63
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	66
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	72
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram.....	76
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram.....	78
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	81
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram.....	83
Tabelle 17: Ausgeschlossene RCT – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	85
Tabelle 18: Charakterisierung der ausgeschlossenen RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	86
Tabelle 19: Charakterisierung der ausgeschlossenen RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	87
Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen – ausgeschlossene RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	88
Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen – ausgeschlossene RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	89

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – ausgeschlossene RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram.....	89
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – ausgeschlossene RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram.....	90
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – ausgeschlossene RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	91
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – ausgeschlossene RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	92
Tabelle 26: Charakterisierung der zusätzlichen potenziell relevanten RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	94
Tabelle 27: Charakterisierung der Interventionen – zusätzliche potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	95
Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – zusätzliche potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	96
Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – zusätzliche potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse des pU für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression aus RCT; Vortioxetin versus Placebo	16
Abbildung 2: Meta-Analyse des pU für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression aus RCT; Citalopram versus Placebo.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DDD	defined daily doses (definierte Tagesdosen)
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revision (Revision des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen, 3. Edition)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Edition)
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Textrevision des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen, 4. Edition)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAM-D	Hamilton Depression Scale
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	selective serotonin re-uptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vortioxetin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.05.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vortioxetin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.05.2015 übermittelt.

Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- Leichte Episode einer Major Depression:

Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie.

- Mittelgradige Episode einer Major Depression:

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

- Schwere Episode einer Major Depression:

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

Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Für die Nutzenbewertung ergaben sich dabei aus der Fachinformation von Vortioxetin 2 Fragestellungen. Dies sind die Behandlung der akuten Symptomatik (Akuttherapie) und die Rückfallprävention nach dem Erreichen der Remission (Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie). Der pU bearbeitete im Dossier jedoch ausschließlich die Fragestellung der Akuttherapie.

Für die Akuttherapie hat der pU keine Studien für die Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression vorgelegt.

Für die Bewertung einer Akuttherapie von mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression wählte der pU ausschließlich eine Arzneimitteltherapie mit dem Wirkstoff Citalopram als Vertreter der SSRI als Vergleichstherapie. Bei der Wahl der Vergleichstherapie für die Patienten mit schweren Episoden wick der pU von der Festlegung

der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er nicht das Angebot der Psychotherapie berücksichtigte.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wahl des pU folgend Citalopram als Vertreter der SSRI als zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt. Für die Behandlung von Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression wurde in Übereinstimmung mit dem G-BA ein Angebot der psychotherapeutischen Behandlung als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. Für die Akuttherapie wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Laufzeit von mindestens 6 Wochen berücksichtigt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Laufzeit auf 6 bis 8 Wochen eingeschränkt hat.

Zusätzliche Fragestellung des pU

Der pU legte in seinem Dossier zusätzlich eine RCT mit einem direkten Vergleich von Vortioxetin und Agomelatin vor. Dieser Vergleich wurde abweichend vom pU in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Agomelatin keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Akuttherapie

Entsprechend seiner Definition der Vergleichstherapie betrachtete der pU die Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden zunächst gemeinsam und untersuchte im Anschluss eine mögliche Effektmodifikation durch den Schweregrad.

Ausgehend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit schweren Episoden wurde geprüft, ob in den Studien des pU eine psychotherapeutische Behandlung angeboten wurde. Die Prüfung ergab, dass eine laufende oder geplante psychotherapeutische Behandlung in allen Studien mit Vortioxetin ausgeschlossen war. Ebenfalls war eine Psychotherapie in den meisten Studien zu Citalopram ein Ausschlusskriterium oder es fanden sich keine Angaben hierzu. In der vorliegenden Bewertung wurde unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets und der Patientenpartizipation bei Therapieentscheidungen angenommen, dass sich die Patienten mit schweren Episoden im Rahmen der Entscheidung für die Teilnahme an den vom pU vorgelegten Studien gegen eine psychotherapeutische Behandlung entschieden haben. Auf Basis dieser Studien könnte daher ein Zusatznutzen nur für Patienten mit mittelgradigen Episoden und Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, abgeleitet werden.

Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse waren jedoch für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies lag maßgeblich daran, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt hat und damit die vorliegende Evidenz

unvollständig berücksichtigte. Hinzu kam, dass der Studienpool des pU bereits vor der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich potenziell unvollständig war, zum anderen aber auch Studien beinhaltete, die aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierungen nicht relevant sind.

Kritik am Vorgehen des pU bei der Auswahl von Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich

In Ermangelung direkt vergleichender RCT führte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Vortioxetin vs. Citalopram mit Placebo als Brückenkompator durch. Für den indirekten Vergleich identifizierte der pU zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram. Im Weiteren nahm der pU allerdings eine Auswahl von Studien für die Meta-Analysen innerhalb des indirekten Vergleichs vor. Er ging dabei in 2 Schritten vor.

Bei der Prüfung der Homogenität der Studien auf der Seite von Vortioxetin identifizierte der pU im Rahmen einer Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung der Symptomatik der Depression die Regionalität der Studien (Europa: Studien mit $\geq 80\%$ europäischen Patienten, USA: Studien mit 100 % Patienten aus den USA und andere: Studien, die weder Europa noch den USA zugeordnet werden konnten) als entscheidenden erklärenden Faktor für die substantielle Heterogenität im Pool der Vortioxetin-Studien. Aufgrund der Heterogenitätsbetrachtungen auf der Seite von Vortioxetin beschränkte der pU den Studienpool für den indirekten Vergleich auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation).

Anschließend wählte der pU auf der Seite von Citalopram ebenfalls den Pool der Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation aus, obwohl im Gesamtpool der Citalopram-Studien keine Heterogenität vorlag. Die Beschränkung auf die Studien mit einem Anteil von $\geq 80\%$ Europäern führte dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden und damit die Evidenz für den indirekten Vergleich maßgeblich eingeschränkt wurde.

Unabhängig von der Frage, ob die Beschränkung auf die europäischen Patienten gerechtfertigt ist, hätte der pU die Möglichkeit gehabt, die Ergebnisse der Teilpopulationen der europäischen Patienten aus 5 weiteren Studien zu Vortioxetin mit einem relevantem Anteil an Europäern (zwischen 50 und 70 %), die er zur Region „Andere“ zugeordnet hat, in die Analyse einzubeziehen. Diese Möglichkeit ließ der pU jedoch unberücksichtigt, obwohl ihm die patientenindividuellen Daten vorlagen.

Selbst wenn dem pU diese Möglichkeit nicht zur Verfügung gestanden hätte, hätte er zumindest durch Sensitivitätsanalysen untersuchen müssen, ob die Ergebnisse durch den Ausschluss der Studien mit einem relevanten Anteil an Europäern beeinflusst worden wären.

Ein weiterer Kritikpunkt im Vorgehen des pU betrifft die Faktoren, die der pU in seinen Heterogenitätsbetrachtungen berücksichtigt hat. Der pU überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression. Der pU hätte jedoch prüfen müssen, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.

Ungeachtet dessen ist aber auch die Untersuchung der „regionalen Heterogenität“ des pU unzureichend. Der pU führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pU untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle seines Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.

Fragestellung 2: Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Akuttherapie wie folgt bewertet: Es gibt für Patienten aller Schweregrade und unabhängig von ihrer Entscheidung für oder gegen eine Psychotherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ebenfalls gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Rückfallprävention unter der Erhaltungstherapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte Episoden ▪ mittelgradige Episoden ▪ schwere Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Arzneimitteltherapie ▪ SSRI: Citalopram ▪ SSRI: Citalopram Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt^c
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Akuttherapie und Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie c: sowohl bei Patienten, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben, als auch bei Patienten, die sich für eine Psychotherapie entschieden haben G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- Leichte Episode einer Major Depression:

Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie.

- Mittelgradige Episode einer Major Depression:

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

- Schwere Episode einer Major Depression:

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

Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Für die Nutzenbewertung ergaben sich dabei aus der Fachinformation von Vortioxetin [3] 2 Fragestellungen. Dies ist zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (Akuttherapie, Abschnitt 2.3) und zum anderen die Rückfallprävention nach dem Erreichen der Remission (Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie, Abschnitt 2.4). Der pU bearbeitete im Dossier jedoch ausschließlich die Fragestellung der Akuttherapie.

Für die Akuttherapie hat der pU keine Studien für die Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression vorgelegt.

Für die Bewertung einer Akuttherapie von mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression wählte der pU ausschließlich eine Arzneimitteltherapie mit dem Wirkstoff Citalopram als Vertreter der SSRI als Vergleichstherapie. Bei der Wahl der Vergleichstherapie für die Patienten mit schweren Episoden berücksichtigte er jedoch nicht das Angebot der Psychotherapie. Darüber hinaus zog der pU Citalopram nur für die Bewertung des Zusatznutzens für die von ihm definierte Teilpopulation der Patienten ohne Vorbehandlung heran (siehe Abschnitt 2.6.1).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Eingrenzung der Teilpopulation ohne Vorbehandlung nicht vorgenommen, die Bewertung wurde für alle Patienten unabhängig von ihrer Vorbehandlung durchgeführt. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Wahl des pU gefolgt, als Vertreter von SSRI Citalopram zu wählen. Für die Behandlung von Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression wurde in Übereinstimmung mit

dem G-BA ein Angebot der psychotherapeutischen Behandlung als Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz. Für die Akuttherapie wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Laufzeit von mindestens 6 Wochen berücksichtigt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Laufzeit auf 6 bis 8 Wochen eingeschränkt hat.

Zusätzliche Fragestellung des pU

Der pU legte in seinem Dossier zusätzlich eine RCT mit einem direkten Vergleich von Vortioxetin und Agomelatin vor. Dieser Vergleich wurde abweichend vom pU in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Agomelatin keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Für weitere Ausführungen hierzu siehe Abschnitt 2.6.1.

2.3 Fragestellung 1: Akuttherapie

Kommentar zur Darstellung der Fragestellung durch den pU

Für die Akuttherapie ergaben sich aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie die folgenden 3 Patientenpopulationen:

- Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression
- Patienten mit mittelgradigen Episoden einer Major Depression
- Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression

Für die Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression hat der pU keine Studien vorgelegt.

Für Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression verglich der pU Vortioxetin mit Citalopram als Vertreter der SSRI. Dabei berücksichtigte er nicht, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression auch das Angebot einer Psychotherapie beinhaltet. Entsprechend seiner Definition der Vergleichstherapie betrachtete der pU die Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden zunächst gemeinsam und untersuchte im Anschluss eine mögliche Effektmodifikation durch den Schweregrad (siehe Abschnitt 2.6.1).

Ausgehend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit schweren Episoden wurde geprüft, ob in den Studien des pU eine psychotherapeutische Behandlung angeboten wurde. Die Prüfung ergab, dass eine laufende oder geplante psychotherapeutische Behandlung in allen Studien mit Vortioxetin ausgeschlossen war. Ebenfalls war eine Psychotherapie in den meisten Studien zu Citalopram ein Ausschlusskriterium oder es fanden sich keine Angaben hierzu. In der vorliegenden Bewertung wurde unter Berücksichtigung des Anwendungsgebiets und der Patientenpartizipation bei Therapieentscheidungen dem pU folgend angenommen, dass sich die Patienten mit schweren Episoden

im Rahmen der Entscheidung für die Teilnahme an den vom pU vorgelegten Studien gegen eine psychotherapeutische Behandlung entschieden haben. Auf Basis dieser Studien könnte daher ein Zusatznutzen nur für Patienten mit mittelgradigen Episoden und Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, abgeleitet werden.

Damit entfiel in der vorliegenden Nutzenbewertung der Unterschied in der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten mit mittelgradigen Episoden und schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben, sodass sie in der nachfolgenden Bewertung zunächst gemeinsam betrachtet werden. Der Einfluss des Schweregrads der Erkrankung sollte durch die Untersuchung entsprechender Effektmodifikationen geklärt werden. Der Zusatznutzen bei Patienten mit schweren Episoden, die sich für eine Psychotherapie entscheiden, konnte nicht bewertet werden, da der pU für sie keine Evidenz vorgelegt hat.

Für die Patienten mit schweren Episoden weicht dieses Vorgehen insofern vom pU ab, als er seine Studien für alle Patienten mit schweren Episoden herangezogen und dadurch keine Einschränkung auf Patienten, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben, vorgenommen hat.

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der unten stehenden Angaben zusammengestellt. Bei der Zusammenstellung der Quellen ist zu beachten, dass der pU sowohl für Vortioxetin als auch für Citalopram der Zulassungsinhaber ist.

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vortioxetin (bis zum 03.02.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Vortioxetin (letzte Suche am 03.02.2015)
- Suche in Studienregistern zu Vortioxetin (letzte Suche am 25.03.2015)
- Studienliste zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (bis zum 03.02.2015 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.02.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 25.03.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Vortioxetin (letzte Suche am 23.04.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.04.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.04.2015)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine RCT zum direkten Vergleich von Vortioxetin vs. Citalopram identifiziert. Dies entspricht der Feststellung des pU.

In Ermangelung direkt vergleichender RCT führte der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] von Vortioxetin vs. Citalopram mit Placebo als Brückenkomparator durch. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für den indirekten Vergleich wurden 3 zusätzliche potenziell relevante Studien identifiziert [5-7]. Der Studienpool des pU für den indirekten Vergleich ist damit potenziell unvollständig.

Insgesamt weist aber die Herangehensweise des pU zur Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich substantielle Mängel auf, sodass sich der indirekte Vergleich des pU nicht zur Untersuchung des Zusatznutzens eignet. Dies lag maßgeblich daran, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt hat und damit die vorliegende Evidenz unvollständig berücksichtigte (siehe Abschnitt 2.3.1.3). Hinzu kam, dass der Studienpool des pU bereits vor der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich zum einen potenziell unvollständig war, zum anderen aber auch Studien beinhaltete, die aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierungen nicht relevant sind.

Nachfolgend wird zunächst der Studienpool des pU beschrieben. Danach wird das Vorgehen des pU zur Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich zusammengefasst, und die einzelnen Kritikpunkte werden detailliert erläutert.

2.3.1.1 Studienpool

Der pU schloss für den indirekten Vergleich zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram ein. Abweichend vom pU wurden 4 Studien (Vortioxetin-Studien 303 [8] und 304 [9], Citalopram-Studien Fraguas 2009 [10] und 97205 [11]) aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierungen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.3.2). Tabelle 3 listet die potenziell relevanten Studien mit zulassungskonformer Dosierung von Vortioxetin und Citalopram auf.

Tabelle 3: Studienpool – potenziell relevante RCT im Studienpool des pU, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Vortioxetin			
CCT-002 [12]	nein	nein ^b	ja
CCT-003 [13]	nein	nein ^b	ja
11492A [14]	ja	ja	nein
11984A [15]	ja	ja	nein
12541A [16]	ja	ja	nein
13267A [17]	ja	ja	nein
14122A [18]	ja	ja	nein
202 [19]	nein	nein ^b	ja
305 [20]	ja	nein ^{b, c}	ja ^c
315 [21]	ja	nein ^b	ja
316 [22]	ja	nein ^b	ja
317 [23]	nein	nein ^b	ja
Studien mit Citalopram			
Gastpar 2006 [24]	nein	nein	ja
89303 [25]	nein	ja	nein
89306 ^d [26]	nein	ja	nein
91206 [27]	nein	ja	nein
99003 [28]	nein	ja	nein
99007 [29]	nein	nein	ja
99008 ^d [26]	nein	nein	ja
29060/785 [30]	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: Die Firma Takeda war Sponsor dieser Studie; Vortioxetin wird vom pU und Takeda gemeinsam vermarktet (siehe z. B. [31]).			
c: in Zusammenarbeit mit H. Lundbeck A/S			
d: keine öffentlich verfügbare Quelle vorhanden			
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Darüber hinaus wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU 3 zusätzliche potenziell relevante Studien identifiziert. Der pU identifizierte diese Studien ebenfalls im Rahmen seiner Recherchen, schloss sie jedoch aufgrund seiner Selektionskriterien hinsichtlich der Studiendauer (Einschränkung auf Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen, siehe Abschnitt 2.6.2.1) von der Bewertung aus. Dementsprechend prüfte der pU nicht, ob diese Studien für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Die Dauer der Studien

(10 bis 12 Wochen) ist kein adäquater Ausschlussgrund; die Studien sind deshalb potenziell relevant. Tabelle 4 listet die zusätzlichen potenziell relevanten Studien auf.

Tabelle 4: Studienpool – zusätzliche durch die Überprüfung des Studienpools identifizierte potenziell relevanten RCT, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Brown 2005 [5]	nein	nein	ja
CREATE [6]	nein	nein	ja
Mathews 2015 [7]	nein	nein	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Potenziell relevante Studien mit Vortioxetin und Citalopram

Die potenziell relevanten Studien mit Vortioxetin und Citalopram waren doppelblinde placebo- und teilweise aktiv-kontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer mindestens mittelgradigen akuten Episode einer Major Depression gemäß des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (4. Edition [DSM-IV-TR] oder 3. Edition [DSM-III-R]). Eine Studie zu Vortioxetin (12541A) untersuchte ausschließlich ältere Patienten (≥ 65 Jahre). In allen anderen Studien zu Vortioxetin und Citalopram wurden die Patienten ≥ 65 Jahre entweder nicht eingeschlossen oder deren Anteil war gering.

Patienten, die beim Studieneinschluss eine Psychotherapie bekamen oder planten, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen, wurden aus den Studien zu Vortioxetin ausgeschlossen. In 5 Studien zu Citalopram war eine Psychotherapie Ausschlusskriterium, für die 3 übrigen Studien lagen keine Angaben vor. Damit sind die Studien gegebenenfalls nur zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten mit mittelgradigen Episoden geeignet und für Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben.

Vortioxetin wurde je nach Studie in unterschiedlichen Dosierungen von 1 bis 20 mg/Tag verabreicht. Die Dosierung von Citalopram betrug je nach Studie 10 bis 60 mg/Tag. Die Studienarme mit nichtzulassungskonformen Dosierungen wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Dies waren die Arme mit Vortioxetin 1 oder 2,5 mg/Tag unabhängig vom Alter sowie 5 mg/Tag für Patienten < 65 Jahre und die Arme mit Citalopram 10 mg/Tag (für Patienten ≤ 65 Jahre) und 60 mg/Tag. Alle anderen Studienarme, deren Dosishöhe im Rahmen der Zulassung lag, in denen jedoch zum Teil entweder fixe Dosierungen oder Dosierungen mit fixer Titration untersucht wurden, wurden als potenziell relevant eingeschlossen. Allerdings wurde für diese Studien, abweichend vom pU, die Ergebnissicherheit

herabgestuft, da unklar bleibt, ob der Nutzen und der Schaden von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram anhand dieser Studien unverzerrt geschätzt werden können (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Die Studien 11984A, 12541A, 13267A, 202 und 315 zu Vortioxetin enthielten zusätzlich zum Placeboarm einen Duloxetinarm und die Studie 11492A einen Venlafaxinarm als aktive Kontrolle. In den Studien zu Citalopram lagen neben dem Placeboarm die folgenden aktiven Kontrollarme vor: Johanniskrautextrakt in Gastpar 2006, Escitalopram in den Studien 99003, 99007 und 99008 sowie 2 Arme mit Paroxetin in der Studie 29060/785.

Die potenziell relevanten Studien zu Vortioxetin und Citalopram sind in Anhang A tabellarisch beschrieben. Die Studien zu Vortioxetin und Citalopram, die aufgrund der Dosierung ausgeschlossen wurden, sind in Anhang B dargestellt.

Zusätzliche durch die Überprüfung des Studienpools identifizierte potenziell relevante Studien mit Citalopram

Die zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien waren doppelblinde RCT mit erwachsenen Patienten mit einer akuten Episode einer Major Depression gemäß den Kriterien der DSM-IV oder DSM-IV-TR. Patienten in der Studie CREATE mussten darüber hinaus eine stabile koronare Herzkrankheit haben, in der Studie Brown 2005 hatten Patienten medikamentös behandeltes Asthma als somatische Komorbidität. Die Einschlusskriterien aller Studien hinsichtlich des Schweregrades stellten sicher, dass die Patienten mindestens eine mittelgradige Episode der Major Depression hatten.

Hinsichtlich der Psychotherapie lagen in den Studien Mathews 2015 und Brown 2005 keine Angaben vor. In der Studie CREATE war eine interpersonelle Psychotherapie dagegen Teil der randomisierten Studienbehandlung im Rahmen eines faktoriellen Designs (Citalopram vs. Placebo, jeweils randomisiert mit oder ohne interpersonelle Psychotherapie).

Die Dosierungen von Citalopram lagen zwischen 20 bis 40 mg/Tag. In der Studie Brown 2005 konnte die Dosis zusätzlich ab Woche 8 auf 60 mg/Tag erhöht werden und lag damit außerhalb des zugelassenen Bereichs. Für diese Studie wären daher die Ergebnisse nach Woche 8 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Die zusätzlichen potenziell relevanten Studien zu Citalopram sind in Anhang C tabellarisch beschrieben.

Zusammenfassung

Die potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin und Citalopram waren hinsichtlich der untersuchten Population, Dosierung von Vortioxetin oder Citalopram und der Laufzeit grundsätzlich geeignet, die Fragestellung der Akuttherapie zu beantworten. Es wurde jedoch nicht geprüft, ob sie die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo erfüllen, da das Vorgehen des pU bei der Auswahl der

Studien für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs nicht adäquat war. Gleiches gilt für die zusätzlichen potenziell relevanten Studien mit Citalopram.

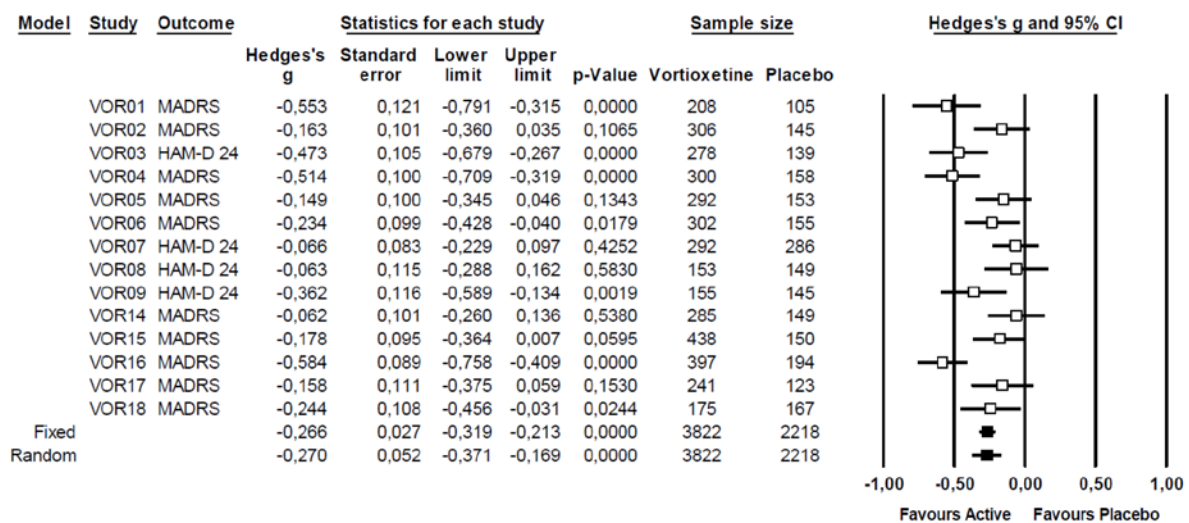
2.3.1.3 Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien / Patienten für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs

Wie oben erwähnt schloss der pU für den indirekten Vergleich zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram ein. Im Weiteren nahm der pU allerdings eine Auswahl von Studien für die Meta-Analysen innerhalb des indirekten Vergleichs vor. Er ging dabei in 2 Schritten vor. Zunächst betrachtete der pU die Studien auf der Seite von Vortioxetin im Rahmen einer Meta-Analyse. Aufgrund von Heterogenitätsbetrachtungen beschränkte der pU den Studienpool auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation). Anschließend wählte er auf der Seite von Citalopram ebenfalls den Pool der Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation aus, obwohl im Gesamtpool der Citalopram-Studien keine Heterogenität vorlag. Die Beschränkung auf die Studien mit einem Anteil von $\geq 80\%$ Europäern führte insgesamt dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden und damit die Evidenz für den indirekten Vergleich maßgeblich eingeschränkt wurde.

Auswahl der Studien auf der Seite von Vortioxetin

Ausgehend von der Annahme, dass die Studiencharakteristika der 14 Studien mit Vortioxetin hinreichend vergleichbar seien, führte der pU für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression gemessen mit der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) oder der Hamilton Depression Scale (HAM-D) 24 eine Meta-Analyse unter Verwendung von Hedges' g als Effektmaß durch. Bei Studien mit mehreren Vortioxetinarmen fasste er diese zusammen und verwendete in der Meta-Analyse jeweils einen Hedges' g Wert für den Vergleich von Vortioxetin vs. Placebo. Dabei berücksichtigte er auch Dosierungen, die nicht zulassungskonform sind. Wie die Zusammenfassung der verschiedenen Vortioxetinarme erfolgte, ist nicht klar.

Da sich in dieser Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität zeigte ($I^2 = 72,0\%$, $p < 0,001$, siehe Abbildung 1), prüfte der pU, ob sich die Heterogenität durch einen Dosiseffekt erklären lässt. Da sich innerhalb der 4 Dosisstufen (5, 10, 15, 20 mg/Tag) weiterhin Heterogenität zeigte, schloss der pU, dass die Heterogenität nicht durch die unterschiedlichen Dosierungen erklärt werden kann.



Heterogenität: $I^2 = 72,0 \%$, $p < 0,001$

VOR01 = 11492A; VOR02 = 11984A; VOR03 = 305; VOR04 = 13267A; VOR05 = 315; VOR06 = 316;
 VOR07 = 303; VOR08 = 304; VOR09 = 12541A; VOR14 = 317; VOR15 = CCT-002; VOR16 = 14122A;
 VOR17 = CCT-003; VOR18 = 202

HAM-D 24: Hamilton Depression Scale (24 Fragen); MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Abbildung 1: Meta-Analyse des pU für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression aus RCT; Vortioxetin versus Placebo

Im nächsten Schritt prüfte der pU, ob die Heterogenität durch die Regionalität erklärt werden kann. Hierfür teilte er seine Studien in die folgenden Regionen ein: Europa (Studien mit $\geq 80 \%$ europäischen Patienten), USA (Studien mit 100 % Patienten aus den USA) und andere (Studien, die weder Europa noch den USA zugeordnet werden konnten). Die Analyse zeigte keine Heterogenität innerhalb des Studienpools der 5 Studien, in denen ausschließlich US-Amerikaner eingeschlossen wurden (Studien 303, 304, 315, 316 und 317; $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,664$). Ebenfalls zeigte sich keine Heterogenität im Studienpool der 3 Studien, in denen $\geq 80 \%$ Europäer (Studien 11492A, 13267A und 305; $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,882$) eingeschlossen wurden. In den übrigen 6 Studien, in die jeweils $< 80 \%$ der Patienten aus den USA und Europa (davon in eine Studie ausschließlich Japaner) eingeschlossen wurden, zeigte sich weiterhin eine bedeutsame Heterogenität ($I^2 = 68,4 \%$, $p = 0,007$). Aus diesen Analysen schlussfolgerte der pU, dass die unterschiedliche Regionalität der Studien der entscheidende erklärende Faktor für die substanzielle Heterogenität sei. Weitere potenzielle Effektmodifikatoren hat der pU nicht untersucht.

Der pU führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und in den Gesundheitssystemen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.3.2). Der pU untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären

können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle seines Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.

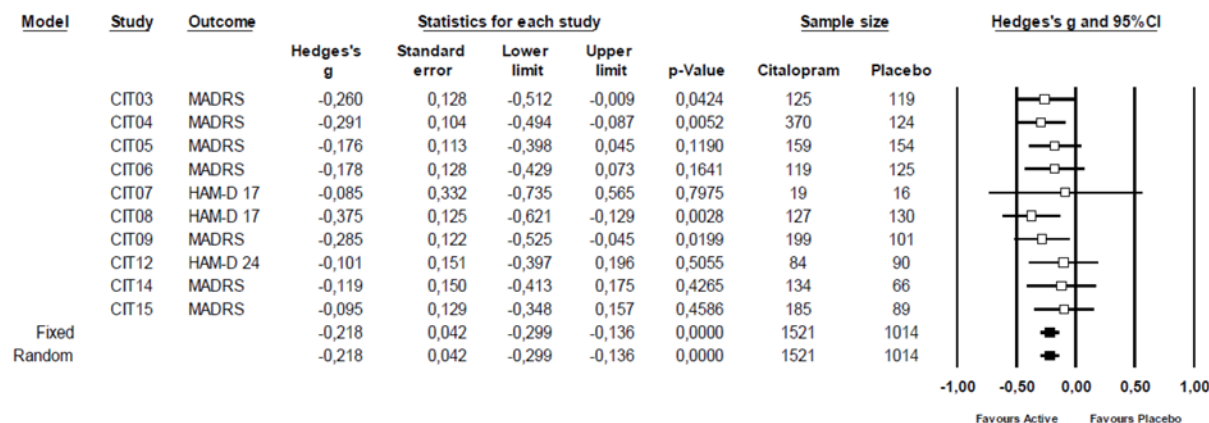
Anschließend analysierte der pU die Veränderung der Symptomatik der Depression in den 3 Studien mit ≥ 80 % Europäern getrennt für die Teilpopulationen mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression. Dabei zeigte sich für die Teilpopulation mit mittelgradigen Episoden keine Heterogenität ($I^2 = 0,0$ %, $p = 0,496$), während in der Teilpopulation mit schweren Episoden substanzielle Heterogenität ($I^2 = 60,1$ %, $p = 0,082$) vorlag. Aus dieser Heterogenität zog der pU jedoch nicht wie oben die Konsequenz, dass die Studien nicht gemeinsam ausgewertet werden können.

Auf Basis der Heterogenität dieses einzigen Endpunkts (Veränderung der Symptomatik der Depression) und trotz der obigen Inkonsistenz im Umgang mit der Heterogenität führte der pU die Analyse aller übrigen Endpunkte und die dazugehörigen Subgruppenanalysen ausschließlich anhand der 3 Studien mit ≥ 80 % Europäern durch.

Der pU ließ unberücksichtigt, dass unter den Studien, die er dem Pool „Andere“ zuordnete, auch Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern sind (Studie CCT-002: ca. 69 %, Studie 11984A: ca. 62 %, Studie 12541A: ca. 60 %, Studie 14122A: ca. 65 %, Studie 202: ca. 50 %). Er begründete nicht, warum er aus diesen Studien nicht die Teilpopulation der europäischen Patienten in seine Analyse einbezog.

Auswahl der Studien auf der Seite von Citalopram

Bei der Auswahl der Studien auf der Seite von Citalopram ging der pU zunächst wie für die Studien auf der Seite von Vortioxetin vor. Anders als in den Studien auf der Seite von Vortioxetin ergab die Meta-Analyse der 10 Studien mit Citalopram jedoch keine bedeutsame Heterogenität ($I^2 = 0,0$ %, $p = 0,852$, siehe Abbildung 2).



Heterogenität: $I^2 = 0,0 \%$, $p = 0,852$

CIT03 = 99007; CIT04 = 91206; CIT05 = 99003; CIT06 = 99008; CIT07 = Fraguas 2009; CIT08 = Gastpar 2006; CIT09 = 29060/785; CIT12 = 97205; CIT14 = 89303; CIT15 = 89306

HAM-D: Hamilton Depression Scale (17 beziehungsweise 24 Fragen); MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

Abbildung 2: Meta-Analyse des pU für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression aus RCT; Citalopram versus Placebo

In einer weiteren Meta-Analyse zeigte der pU außerdem, dass bei einer Aufteilung des Studienpools nach Regionen (USA, Europa und Andere) keine Heterogenität innerhalb der 3 Studienpools vorliegt. Der pU beschränkte den Studienpool der Citalopram-Studien dennoch auf Studien mit $\geq 80 \%$ Europäern. Er begründete dieses Vorgehen mit der Vergleichbarkeit zu den Studienpopulationen der Vortioxetin-Studien und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der Studienpool des pU für Citalopram enthält deshalb ausschließlich die Studien Gastpar 2006, 99003, 89303 und 89306. Der pU führte keine weiteren Analysen (also auch nicht nach Dosierung) zur Untersuchung weiterer potenzieller Effektmodifikatoren durch. In die verbleibenden potenziell relevanten Studien wurden keine Europäer eingeschlossen.

Kritik am Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich

Wie oben erwähnt, führte die Beschränkung des pU auf die Studien mit vorwiegend europäischen Patienten ($\geq 80 \%$ der Gesamtpopulation) dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Damit hat der pU die Evidenz maßgeblich eingeschränkt.

Unabhängig von der Frage, ob die Beschränkung auf die europäischen Patienten gerechtfertigt ist, hätte der pU die Möglichkeit gehabt, die Ergebnisse der Teilpopulationen der europäischen Patienten aus den 5 Studien zu Vortioxetin mit einem relevantem Anteil Europäern (zwischen 50 und 70 %), die er zur Region „Andere“ zugeordnet hat, in die Analyse einzubeziehen, da er Zugriff auf die patientenindividuellen Daten hat.

Selbst wenn dem pU diese Möglichkeit nicht zur Verfügung gestanden hätte, hätte er zumindest durch Sensitivitätsanalysen untersuchen müssen, ob die Ergebnisse durch den Ausschluss der Studien mit einem relevanten Anteil an Europäern beeinflusst werden.

Ein weiterer Kritikpunkt im Vorgehen des pU betrifft die Faktoren, die der pU in seinen Heterogenitätsbetrachtungen berücksichtigt hat. Der pU überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression. Der pU hätte jedoch prüfen müssen, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.

Ungeachtet dessen ist aber auch die Untersuchung der „regionalen Heterogenität“ des pU unzureichend. Der pU führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pU untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle seines Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.

Schließlich hat der pU bei der Betrachtung der Heterogenität 4 Studien einbezogen, die aufgrund von nichtzulassungskonformen Dosierungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.

Fazit aus dem Vorgehen des pU

Aufgrund des Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Die vorliegende Evidenz wurde massiv und ohne überzeugende Begründung eingeschränkt. Es fehlen Sensitivitätsanalysen, die die Auswirkungen des Vorgehens des pU untersuchen. Es ist unklar, ob ein anderes Vorgehen zu einem anderen Ergebnis führen würde. Hinzu kam, dass der pU in seinen Meta-Analysen Studien beziehungsweise Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pU durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor (siehe die Abschnitte 2.3.1.3, 2.6.2.2 und 2.6.2.3.2). Deshalb gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Akuttherapie von Patienten mit Episoden einer Major Depression; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Patienten mit leichten Episoden sowie Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression, die sich für eine psychotherapeutische Behandlung entscheiden, liegen im Dossier keine Daten vor.

Für die Patienten mit mittelschweren Episoden sowie Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, wurden vom pU keine verwertbaren Auswertungen vorgelegt.

Es gibt daher für Patienten aller Schweregrade und unabhängig von ihrer Entscheidung für oder gegen eine Psychotherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitete für Patienten mit mittelschweren Episoden einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab und für Patienten mit schweren Episoden einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Gesamtschau beanspruchte der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 2: Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Aus der Fachinformation von Vortioxetin [3] und den Therapiezielen der Behandlung einer Major Depression ergab sich für die vorliegende Nutzenbewertung die Fragestellung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie. Diese Fragestellung konnte jedoch nicht bearbeitet werden. Der pU betrachtete diese Fragestellung in seinem Dossier nicht. Daher hat er in Modul 4 A keine Informationsbeschaffung durchgeführt und keine Ergebnisse vorgelegt.

Aus den Unterlagen des pU für die Akuttherapie war jedoch ersichtlich, dass der pU möglicherweise Ergebnisse zu dieser Fragestellung hätte vorlegen können. Er hätte zumindest begründen können, warum er für diese Fragestellung keine Ergebnisse dargestellt hat. Zwar gibt es im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden Studien. Der Nachweis des Zusatznutzens hätte jedoch aus einem indirekten Vergleich von Studien, die für einen solchen Vergleich geeignet sind, erbracht werden können.

Sowohl für Vortioxetin [32] (Studie 11985A) als auch für Citalopram [26] (Studie 89305) liegt jeweils eine Studie vor, deren Design den Anforderungen der European Medicines Agency [33] zur Untersuchung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie entspricht. Für die Untersuchung des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Rückfallprävention hätte der pU prüfen müssen, ob diese Studien hinsichtlich der Population und der Dosierungen zur Beantwortung der Fragestellung und für einen indirekten Vergleich geeignet sind. Sofern diese beiden Studien nicht für einen indirekten Vergleich geeignet sind, hätte geprüft werden können, ob ein indirekter Vergleich im Vergleich zu einem anderen Vertreter der Wirkstoffklasse der SSRI möglich ist.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In Modul 4 A des Dossiers liegen keine Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie vor. Deshalb gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie von Patienten mit Episoden einer Major Depression; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Patienten mit Episoden einer Major Depression hat der pU in Modul 4 A keine Daten für die Rückfallprävention unter der Erhaltungstherapie vorgelegt. Deshalb gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Rückfallprävention unter der Erhaltungstherapie; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU hat diese Fragestellung nicht bearbeitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte Episoden ▪ mittelgradige Episoden ▪ schwere Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Arzneimitteltherapie ▪ SSRI: Citalopram ▪ SSRI: Citalopram Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt^c
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Akuttherapie und Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie c: sowohl bei Patienten, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben, als auch bei Patienten, die sich für eine Psychotherapie entschieden haben G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer		

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und in Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:

- **Leichte Episode einer Major Depression:**
Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie.
- **Mittelgradige Episode einer Major Depression:**
Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
- **Schwere Episode einer Major Depression:**
Die Arzneimitteltherapie erfolgt mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Für Patienten mit leichten Episoden argumentierte der pU, dass für die Erstbehandlung einer leichten depressiven Episode nicht generell ein Antidepressivum empfohlen wird, weshalb er diese Patientenpopulation nicht in seinem Dossier berücksichtigte. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Es ist richtig, dass Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten Episoden eingesetzt werden sollen [34]. Laut Fachinformation ist Vortioxetin aber auch bei Patienten mit leichten Episoden zugelassen [3] und könnte unter einer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [34] gegebenenfalls eingesetzt werden. Eine Prüfung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (keine Arzneimitteltherapie) wäre deshalb grundsätzlich möglich gewesen.

Für Patienten mit mittelschweren und schweren Episoden benannte der pU 2 unterschiedliche Vergleichstherapien (Citalopram und Agomelatin), die er gleichermaßen als zweckmäßig ansieht. Er leitete darüber hinaus aus dem Anwendungsgebiet von Vortioxetin 2 Patientenpopulationen ab:

- Patienten ohne Vorbehandlung (deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde beziehungsweise die bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben). Ergebnisse für diese Population stellte der pU in Modul 4 A des Dossiers im Vergleich zu Citalopram dar.
- „Switch“ mit Vorbehandlung (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird). Ergebnisse für diese Population stellte der pU in Modul 4 B des Dossiers im Vergleich zu Agomelatin dar.

Dem Vorgehen des pU hinsichtlich der Aufteilung der Patientenpopulationen und der Vergleichstherapien wurde nicht gefolgt.

Patienten ohne Vorbehandlung vs. Patienten mit „switch“ mit Vorbehandlung

Die Benennung unterschiedlicher Vergleichstherapien für Patienten ohne Vorbehandlung und „switch“ mit Vorbehandlung durch den pU ist nicht nachvollziehbar. Sie ergibt sich weder aus der Fachinformation von Vortioxetin noch aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Tatsache, dass diese beiden Patientenpopulationen den Patienten entsprechen, die der pU in seinen Studien eingeschlossen hat, reicht zur ihrer Abgrenzung nicht aus (siehe auch Abschnitt 2.6.2.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression

Der pU hat für die Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression den Wirkstoff Citalopram als Vergleichstherapie benannt. Der pU berücksichtigte in seiner Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht die Anforderung, Patienten mit schweren Episoden eine Psychotherapie anzubieten, und wich damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab.

Da der G-BA dem pU freigestellt hat, für Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression einen Vertreter aus der Wirkstoffklasse der SSRI für die Bewertung des Zusatznutzens zu wählen, wurde dem pU bei der Auswahl von Citalopram als Vergleichstherapie gefolgt.

Hinsichtlich des Angebots der Psychotherapie für die Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression argumentierte der pU in Modul 3 A (Abschnitte 3.2.2 und 3.2.3) des

Dossiers, dass die Psychotherapie zwar grundsätzlich im Rahmen der gesetzlichen Krankenkasse erbringbar sei, aufgrund der langen Wartezeit bis zu ihrem Beginn bei der Behandlung in der Akutphase aber eine „untergeordnete Rolle“ spiele.

Die Argumentation des pU zeigt jedoch nicht, dass Studien unter Einbezug der Psychotherapie aus methodischen Gründen nicht durchführbar sind. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Empfehlung infrage stellen, Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression eine Psychotherapie anzubieten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit einer schweren Episode wurde deshalb die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einschließlich des Angebots einer Psychotherapie herangezogen.

In seiner Argumentation verwies der pU in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2.1) des Dossiers darauf, dass die Patienten im Rahmen ihrer Einwilligungserklärung für die Studienteilnahme auf weitere Therapiemöglichkeiten außerhalb der Studie wie z. B. Psychotherapie hingewiesen worden seien, für welche sich Arzt und Patient im Bedarfsfall hätten entscheiden können. Patienten, die einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hätten, hätten sich deshalb gegen das Angebot einer begleitenden Psychotherapie entschieden, die in den Studien ausgeschlossen war.

Dem pU wurde unter Berücksichtigung des zu untersuchenden Anwendungsgebiets und der Patientenpartizipation bei Therapieentscheidungen gefolgt, dass sich die Patienten in den Studien zu Vortioxetin für eine medikamentöse Therapie ohne Psychotherapie entscheiden konnten. Sowohl in den Studien zu Vortioxetin als auch in den Studien zu Citalopram wurde dennoch geprüft, ob eine Psychotherapie angeboten wurde. Beim Verbot einer Psychotherapie in den Studien könnte ein Zusatznutzen nur konstatiert werden für Patienten mit mittelgradigen Episoden und für Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden.

Agomelatin als alternative Vergleichstherapie

In Modulen 3 A und 3 B argumentierte der pU, dass die Begrenzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich auf SSRI unzulässig sei und weitere Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie für den deutschen Versorgungskontext bestimmt werden müssten, unter anderem der Wirkstoff Agomelatin. In Modul 1 des Dossiers finden sich Ausführungen, dass Agomelatin sowohl grundsätzlich die zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet von Vortioxetin sei als auch für die vom pU definierte Population „switch“ mit Vorbehandlung.

Die Notwendigkeit zur Berücksichtigung von Agomelatin erörterte der pU größtenteils anhand rechtlicher Überlegungen. Der pU legte jedoch weder für die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet noch für die Population „switch“ mit Vorbehandlung Nachweise zur Zweckmäßigkeit von Agomelatin gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin vor.

Zusammenfassung

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Anhand der Studien des pU könnte ein Zusatznutzen gegebenenfalls nur für Patienten mit mittelgradigen Episoden und für Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, abgeleitet werden. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Vergleich von Vortioxetin vs. Agomelatin (Modul 4 B) sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und werden im Folgenden nicht kommentiert.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU war die Bestimmung des Zusatznutzens von Vortioxetin bei erwachsenen Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Episode einer Major Depression. Aus Ausführungen des pU im Dossier wird ersichtlich, dass der pU seine Fragestellung auf die Akuttherapie beschränkte. Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wurde in einigen Punkten nicht oder nur eingeschränkt gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden erläutert. Die Ausführungen beziehen sich – sofern nichts anderes angegeben ist – auf die Angaben des pU zur Akuttherapie. Auf die Kommentierung der Endpunkte wurde verzichtet, da die Auswertungen des pU zur Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar waren (siehe Abschnitt 2.3.1).

Fragestellung

Der (impliziten) Beschränkung der Fragestellung auf die Akuttherapie und Patienten mit schweren und mittelschweren Episoden wurde nicht gefolgt. Die Zulassung von Vortioxetin besteht auch für Patienten mit leichten Episoden und ist nicht auf die Behandlung der akuten Symptomatik beschränkt [3].

Patienten

In Tabelle 4-5 (Modul 4 A) des Dossiers definierte der pU die Patientenpopulation als erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Episode einer Major Depression. Abweichend davon beschränkte er in Abschnitt 4.2.1 des Moduls 4 A seine Patientenpopulation auf Patienten mit mittelschweren oder schweren Episoden und Patienten „ohne Vorbehandlung“. Letztere konkretisierte der pU als Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde beziehungsweise bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der Therapie mit Vortioxetin eingehalten wurde. Der pU begründet diese Einschränkung der Patientenpopulation für die Bewertung nicht. Wie bereits in Abschnitt 2.6.1 erwähnt, reicht die Tatsache, dass diese Patientenpopulation in den Studien des pU eingeschlossen wurde, zur ihrer Abgrenzung nicht aus.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde keine Eingrenzung der Patientenpopulation vorgenommen.

Hinsichtlich der Patientenpopulation gab der pU darüber hinaus an, dass das Indikationskriterium bei $\geq 80\%$ der Patienten erfüllt sein müsse. Dieses Kriterium begründete der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.1) des Dossiers mit dem Verweis auf das IQWiG Methodenpapier 4.1 [35]. Dabei erwähnte er nicht, dass laut IQWiG Methodenpapier 4.1 die Unterschreitung des 80%-Kriteriums nicht zwingend dazu führt, dass eine Studie ausgeschlossen werden muss. Vielmehr wird erläutert, unter welchen Bedingungen auch Ergebnisse aus Studien verwendet werden können, in denen $< 80\%$ der Patienten ein Einschlusskriterium erfüllen. Eine Bedingung ist das Vorliegen von entsprechenden Subgruppenanalysen. Solche Subgruppenanalysen hätte der pU wo nötig anhand individueller Patientendaten erstellen können.

Dem pU wurde daher dem 80%-Kriterium bei der Selektion seiner eigenen Studien nicht gefolgt.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie benannte der pU ausschließlich den zulassungskonformen Gebrauch von Citalopram. Für Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression berücksichtigte der pU nicht, dass für diese Patientengruppe ein Angebot einer Psychotherapie Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein soll.

Die Auswahl von Citalopram als Vergleichstherapie durch den pU ist gerechtfertigt. Nicht gefolgt wurde dem Umgang des pU mit der Psychotherapie bei Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression (siehe Abschnitt 2.6.1).

Studiendauer

Der pU schloss unter Berufung auf das klinische Entwicklungsprogramm zu Vortioxetin nur Studien ein, die eine Dauer der randomisierten Studienbehandlung von 6 bis 8 Wochen haben. Er zitierte diesbezüglich die Richtlinie der European Medicines Agency zur Untersuchung von Arzneimittel bei der Behandlung der Depression, die für Kurzzeitstudien eine Studiendauer von ca. 6 Wochen empfiehlt [33].

Dem pU wurde dahingehend gefolgt, dass Studien mit einer Mindestdauer einer Akuttherapie von 6 Wochen relevant sind. Die Tatsache, dass die Studien des pU mit Vortioxetin bis zu 8 Wochen gedauert haben, reicht aber zur Festlegung der Höchstdauer nicht.

Es wurden Studien mit mindestens einer 6-wöchigen randomisierten Studienbehandlung in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dieses Vorgehen hat der pU – abweichend vom Modul 4 A – im Modul 4 B gewählt.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) und in Anhang 4-F des Dossiers.

Der pU beschrieb in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezog sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wurde gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gab an, die im vorliegenden Dossier präsentierten RCT gemäß den Anforderungen der Consolidated Standards of Reporting Trials [36] darzustellen (Punkte 2b bis 14 inklusive Flow-Chart). Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU gab an, die untersuchte Studienpopulation anhand von demografischen und den Krankheitsstatus darstellenden Charakteristika (Dauer und Schweregrad der Erkrankung) zu beschreiben. Die vom pU dargestellten Charakteristika wurden um die Anzahl der früheren Episoden der Major Depression ergänzt und für die Dauer der aktuellen Episode der Median (Minimum; Maximum) statt des Mittelwerts und der Standardabweichung angegeben. Auf die Darstellung des Clinical Global Impression Scales – Severity of Illness zum Studienbeginn wurde verzichtet, da der Schweregrad der Erkrankung schon mittels der MADRS und der HAM-D17 hinreichend beschrieben wurde. Damit ist das Patientenkollektiv insgesamt adäquat charakterisiert.

Endpunkte

Da die Auswertungen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar waren, wurde auf die Kommentierung der Endpunkte verzichtet.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Da aus diesen Angaben das Vorgehen des pU bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich nicht hervorging, wurden hier zusätzlich die Angaben in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.2.1.3.1.1) berücksichtigt.

Wie in Abschnitt 2.3.1.3 dargelegt, ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich nicht adäquat, da er die vorhandene Evidenz massiv und ohne überzeugende Begründung eingeschränkt hat. Es fehlen Sensitivitätsanalysen, die die Auswirkungen des Vorgehens des pU untersuchen. Es ist unklar, ob ein anderes Vorgehen zu einem anderen Ergebnis führen würde. Hinzu kam, dass der pU in seinen Meta-Analysen Studien beziehungsweise Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pU durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.

Im Folgenden werden weitere Gesichtspunkte der statistischen Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.3) des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von paarweisen Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen als Grundlage für den indirekten Vergleich.

Der Methodik der paarweisen Meta-Analyse und der Heterogenitätsprüfung mittels Q-Test wurde gefolgt. Allerdings unterschied der pU zwischen einem Hinweis und einem Beweis für Heterogenität anhand des p-Werts des Q-Tests. Dieser Unterteilung wurde nicht gefolgt, sondern lediglich zwischen bedeutsamer und nicht bedeutsamer Heterogenität unterschieden. Der pU verwendete ebenfalls den Begriff der bedeutsamen Heterogenität, machte allerdings keine klaren Angaben, was er darunter versteht. Der Umgang des pU mit bedeutsamer Heterogenität wird im Rahmen indirekter Vergleiche kommentiert.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppen / Effektmodifikatoren

Eine Kommentierung der im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen entfiel, da die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.3.1).

Indirekte Vergleiche

Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher et al. 1997 [4]. Hierbei wird aus Effekten, die beim Vergleich der Verum- oder Kontrollbehandlung mit derselben gemeinsamen Vergleichsbehandlung (Brückenkomparator) beobachtet werden, der eigentlich interessierende Effekt von Verum- vs. Kontrollbehandlung berechnet. Falls die Effekte von Kontroll- vs. Vergleichsbehandlung oder Verum- vs.

Vergleichsbehandlung in mehreren Studien untersucht werden, kann ein gemeinsamer Effekt für den jeweiligen Vergleich als gepoolter Effekt einer Meta-Analyse berechnet werden. Dieser gepoolte Effekt wird anschließend für den indirekten Vergleich herangezogen. Der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des indirekten Vergleiches ist ausreichend präzise formuliert. Dieser Methodik wurde gefolgt.

Im Rahmen der Anwendung eines indirekten Vergleiches nach Bucher ist die Wahl eines Brückenkomparators notwendig. Der pU wählte dabei Placebo, da „alle relevanten Vortioxetin und Citalopram-Studien placebo-kontrolliert sind“. Allerdings liegen auch weitere Vergleichsbehandlungen vor, die als potenzielle Brückenkomparatoren infrage gekommen wären, daher ist die Begründung nicht ausreichend. Dennoch ist die Auswahl von Placebo als Brückenkomparator aufgrund der Anzahl der vorliegenden Studien im Vergleich zu Placebo nachvollziehbar. Neben der Auswahl eines einzelnen Brückenkomparators wäre außerdem eine Netzwerk Meta-Analyse unter Berücksichtigung sämtlicher Vergleichsbehandlungen als Brückenkomparatoren möglich gewesen. Dieses Vorgehen hätte möglicherweise den Vorteil gehabt, dass der pU die Konsistenzannahme hätte prüfen können. Es bleibt unklar, ob ein anderes Vorgehen zu abweichenden Ergebnissen geführt hätte.

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk-Meta-Analysen liegen drei zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern [37].

Ähnlichkeit

Die Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den indirekten Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [38]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft werden. Aus dem Ergebnisteil des Modul 4 A war ersichtlich, dass der pU anhand der Betrachtung der Studiendurchführung und der Patientencharakteristika eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien annimmt. Diesem Vorgehen wurde im Grundsatz gefolgt. In der Ähnlichkeitsprüfung berücksichtigte der pU jedoch auf der Seite von Citalopram alle Studien, während er auf der Seite von Vortioxetin nur die 3 Studien, in die $\geq 80\%$ Europäer eingeschlossen wurden, berücksichtigte. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt, da der pU die Ähnlichkeit für alle zunächst in seinen Studienpool eingeschlossenen Studien hätte prüfen müssen.

Auf eine Prüfung der Ähnlichkeit der Studien wurde im Rahmen der Dossierbewertung verzichtet, da die vom pU vorgelegten Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht verwertbar waren (siehe die Abschnitt 2.3.1). Eine hinreichende Ähnlichkeit aller in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien stellt eine notwendige Voraussetzung für alle weiteren Prüfschritte dar.

Homogenität

Der pU gab an, bei bedeutsamer Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen Studien, die diese verursachen, auszuschließen, um einen homogenen Studienpool zu erlangen. Wie in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1 und 4.3.2.1.3) des Dossiers ersichtlich, untersuchte der pU die Heterogenität der paarweisen Vergleiche des gesamten Studienpools lediglich anhand des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik. Aufgrund der dort beobachteten Heterogenität in den Studien mit Vortioxetin untersuchte der pU ausschließlich die Dosierung und die Regionalität der Studien als mögliche Faktoren, die die Heterogenität möglicherweise erklären können. Darauf basierend schränkte der pU den Studienpool für den indirekten Vergleich auf solche Studien ein, in die mindestens 80 % Europäer eingeschlossen wurden. Diesem Vorgehen wurde nicht zugestimmt (siehe Abschnitt 2.3.1.3).

Konsistenz

Der pU gab an, dass keine Untersuchung der Konsistenz im Modell möglich war, da keine direkt vergleichenden Studien vorlagen. Diese Einschätzung wurde geteilt. Allerdings ist es möglich, statt eines Brückenkomparators 2 (oder mehrere) Brückenkomparatoren gleichzeitig zu betrachten. Durch den Vergleich der Effekte unter Verwendung der verschiedenen Brückenkomparatoren ist eine Konsistenzuntersuchung der verschiedenen indirekten Schätzungen möglich. Das Fehlen der Konsistenzuntersuchung wirkt sich auf die Beurteilung der Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs aus.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gab keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine RCT zum direkten Vergleich von Vortioxetin vs. Citalopram identifiziert.

Indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Der pU gab in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) des Dossiers an, dass er die Suche nach seinen Studien zu Citalopram auf placebokontrollierte RCT beschränkt hat. Damit blieb unklar, ob die Liste der Studien des pU in Tabelle 4-146 vollständig ist oder ob sie auch aktiv kontrollierten Studien ohne Placeboarm beinhalten müsste. Diese Unklarheit blieb jedoch ohne Konsequenz, da sich der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Vortioxetin vs. Citalopram auf einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher über Placebo als Brückenkomparator beschränkt.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Citalopram durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Citalopram durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Bei der Studienselektion hat der pU per Einschlusskriterien nur Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen eingeschlossen. Diese Einschränkung ist in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht adäquat. Die Studienselektion des pU ist aufgrund der Beschränkung der Studiendauer auf 6 bis 8 Wochen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche und die Suche in Studienregistern des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCT sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dagegen ist die Studienselektion des pU aufgrund der Beschränkung der Studiendauer auf 6 bis 8 Wochen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde eine Suche nach Vortioxetin und nach Citalopram in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche nach Studien mit Citalopram überprüft. Bei der Selektion potenziell relevanter Studien wurde zwar eine Mindeststudiendauer von 6 Wochen berücksichtigt, die Obergrenze von 8 Wochen aus der Selektion des pU wurde jedoch nicht übernommen.

Bei der Überprüfung des vom pU vorgelegten Studienpools wurden 3 zusätzliche potenziell relevante Studien mit einer Dauer von 10 bis 12 Wochen zum Vergleich von Citalopram vs. Placebo identifiziert [5-7] (siehe Abschnitt 2.3.1 und Tabelle 26 in Anhang C). Diese Studien hat der pU aufgrund seines Studiendauerkriteriums (6 bis 8 Wochen) ausgeschlossen.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers. Da aus diesen Angaben das Vorgehen des pU bei der Auswahl von Studien für die indirekten Vergleich nicht hervorging, wurden hier zusätzlich die Angaben in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1.1 und 4.3.2.1.3.1.1) berücksichtigt.

Direkter Vergleich

Der pU identifizierte keine RCT für den direkten Vergleich von Vortioxetin mit dem von ihm gewählten SSRI (Citalopram) als Vergleichstherapie.

Indirekter Vergleich

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram identifizierte der pU zunächst 14 RCT auf der Seite von Vortioxetin und 10 RCT auf der Seite von Citalopram. Auf Basis dieser Studien strebte der pU einen indirekten adjustierten Vergleich nach Bucher über Placebo als gemeinsamen Brückenkomparator an. In seine Meta-Analysen für den

indirekten Vergleich schloss er allerdings aufgrund der „regionalen Heterogenität“ nur eine Auswahl der Studien ein und beschränkte dadurch die Evidenz auf 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram. Zusätzlich ist zu kritisieren, dass der pU ohne ausreichende Begründung den Ort der Studiendurchführung als entscheidenden Faktor zur Erklärung der Heterogenität in seinen Studien zu Vortioxetin annahm und daher keine weiteren Faktoren zur Erklärung der Heterogenität in Betracht zog. Wie in Abschnitt 2.3.1.3 dargelegt, ist der indirekte Vergleich des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram nicht verwertbar.

Hinsichtlich der vom pU zunächst eingeschlossenen Studien ergab sich – zusätzlich zu den Mängeln bei der Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich – das Problem, dass 4 der 24 vom pU vorgelegten Studien wegen nicht zulassungskonformer Dosierung für die Nutzenbewertung nicht relevant waren. Da in den meisten Studien die Dosis nicht wie in den Fachinformationen vorgesehen abhängig vom Ansprechen der Patienten angepasst wurde, bestand darüber hinaus die Unsicherheit, ob der Nutzen und der Schaden von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram anhand der vom pU vorgelegten Studien unverzerrt geschätzt werden können.

Nachfolgend werden folgende 2 Themenbereiche erläutert:

- Umgang mit unterschiedlichen Dosierungen in den Studien zu Vortioxetin und Citalopram
- Argumentation des pU zur Begründung der regionalen Heterogenität.

Umgang mit unterschiedlichen Dosierungen in den Studien zu Vortioxetin und Citalopram *Vortioxetin*

In den vom pU vorgelegten Studien wurde Vortioxetin in unterschiedlichen Dosierungen von 1 bis 20 mg/Tag und unterschiedlichen Dosierungsregimen (fixe Dosis, fixe Titration oder Dosisanpassung abhängig vom Ansprechen) verabreicht (siehe Tabelle 11 in Anhang A und Tabelle 20 in Anhang B). Für Vortioxetin wurden damit teilweise Dosierungen eingesetzt, die der Fachinformation nicht entsprechen. Dies betraf die Studienarme mit 1 mg/Tag und 2,5 mg/Tag (für alle Patienten) sowie 5 mg/Tag bei Patienten < 65 Jahren.

Der pU schloss die Dosierungen von 1 und 2,5 mg/Tag aus. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Die Dosierungen ab 5 mg/Tag schloss der pU jedoch unabhängig vom Alter der Patienten in der Nutzenbewertung ein. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Unter Berücksichtigung der Fachinformation [3] wurde die Dosierung von 5 mg/Tag ausschließlich bei Patienten ≥ 65 Jahren akzeptiert. Dies führte dazu, dass die Studien 303 und 304 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden: In diesen beiden Studien erhielten die Patienten eine fixe Dosis von 5 mg/Tag, obwohl ≥ 80 % von ihnen unter 65 Jahre alt waren und damit nicht mit der in der Fachinformation empfohlenen Dosis von 10 mg/Tag behandelt wurden. Ebenfalls wurden die 5 mg-Arme in den Studien 305, CCT-002, CCT-003, 11492A und 11984A aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Mit Ausnahme der Studien 303 und 304 lag in allen anderen Studien mindestens ein Vortioxetinarm mit zulassungskonformer Dosierung vor, der eingeschlossen werden konnte. In diesen Studienarmen waren individuelle Dosisanpassungen, wie sie die Fachinformation abhängig vom Ansprechen vorsieht, mit Ausnahme der Studie 202 nicht möglich. In den 5- und 10 mg-Armen wurde Vortioxetin als fixe Dosis gegeben; für die 15-mg und 20 mg-Arme erfolgte eine fixe Titration auf die hohe Dosis. Daraus resultierte die Unsicherheit, ob und gegebenenfalls in welche Richtung die Effekte in den Studien durch die Abweichung von der Fachinformation beeinflusst werden. Aufgrund dieser Unsicherheit haben diese Studien eine verringerte Ergebnissicherheit.

Citalopram

In den vom pU vorgelegten Studien wurde Citalopram in unterschiedlichen Dosierungen von 10 bis 60 mg/Tag und unterschiedlichen Dosierungsregimen (fixe Dosis, fixe Titration oder Dosisanpassung abhängig vom Ansprechen) verabreicht (siehe Tabelle 12 in Anhang A und Tabelle 21 in Anhang B). Für Citalopram wurden damit teilweise Dosierungen eingesetzt, die der Fachinformation nicht entsprechen. Dies betraf die Studienarme mit 60 mg/Tag (unabhängig vom Alter) und 10 mg/Tag bei Patienten ≤ 65 Jahren.

Der pU schloss die Dosierung von 60 mg/Tag aus. Diesem Vorgehen wurde gefolgt.

Die Dosierungen von 10 bis 40 mg/Tag schloss der pU unabhängig vom Alter der Patienten in die Nutzenbewertung ein. Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Unter Berücksichtigung der Fachinformation [39] wurde die Dosierung von 10 mg/Tag ausschließlich bei Patienten > 65 Jahren akzeptiert. Bei dieser Patientengruppe sollte die maximale Dosierung bei 20 mg/Tag liegen. Dies führte dazu, dass die Studien Fraguas 2009 und 97205, die ausschließlich Patienten > 65 Jahre beziehungsweise ≥ 75 Jahre untersuchten, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden.

In allen anderen Studien lag mindestens ein Citalopramarm mit zulassungskonformer Dosierung vor, der eingeschlossen werden konnte. In diesen Studienarmen waren individuelle Dosisanpassungen wie sie die Fachinformation abhängig vom Ansprechen vorsieht mit Ausnahme der Studien 99903 und 99008 nicht möglich. Citalopram wurde als fixe Dosis oder im Rahmen einer fixen Titration auf eine hohe Dosis gegeben. Daraus resultierte die Unsicherheit, ob und gegebenenfalls in welche Richtung die Effekte in den Studien durch die Abweichung von der Fachinformation beeinflusst werden. Aufgrund dieser Unsicherheit haben diese Studien eine verringerte Ergebnissicherheit.

Argumentation des pU zur Begründung der regionalen Heterogenität

Wie in Abschnitt 2.3.1 dargestellt, ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs aufgrund der Untersuchungen zur Homogenität nicht adäquat. In Abschnitt 4.3.1.3.1.1 des Dossiers führte der pU mehrere Gründe an, die der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können.

Die Argumentation des pU, wonach der Ort der Studiendurchführung das entscheidende Kriterium zum Einschluss der Studien in die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs ist, beruht im Wesentlichen auf den von ihm postulierten Unterschieden zwischen den USA und Europa. In dieser Argumentation versuchte der pU anhand mehrerer Arbeiten (z. B. [40-43]) zu zeigen, dass die in diesen Publikationen diskutierten Faktoren auch die regional heterogenen Studienergebnisse in den von ihm vorgelegten Studien mit Vortioxetin erklären. Die in diesen Arbeiten genannten Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und in den Gesundheitssystemen.

Die Argumentation des pU ist nicht geeignet, die Regionalität als entscheidenden Faktor für die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin zu begründen und damit das Vorgehen des pU zur Auswahl der Studien für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs zu rechtfertigen.

Zum einen basiert die Argumentation des pU zum Teil schon auf den Studien mit Vortioxetin (z. B. [40,44]). Da der Einfluss der Regionalität in den Studien zu Vortioxetin zu erklären ist, können diese Publikationen nicht gleichzeitig Teil der Argumentation sein. Darüber hinaus diskutieren einige Publikationen ein anderes Therapiegebiet (z. B. Schizophrenie [41] und koronare Herzkrankheit [45]) – die Ergebnisse dieser Publikationen sind nicht ohne weiteres auf das zu untersuchende Therapiegebiet zu übertragen.

Bei der Diskussion der Regionalität berücksichtigte der pU darüber hinaus ausschließlich Vortioxetin-Studien und keine Citalopram-Studien ohne eine Begründung für diese Beschränkung. Es bleibt damit unklar, ob die angeführten Argumente auch auf den Pool der Citalopram-Studien zutreffen, in dem sich keine Heterogenität bezüglich der Region zeigte. Hinzu kommt, dass laut pU mehrere Faktoren zur „regionalen Heterogenität“ beigetragen haben können, er aber nicht weiter untersuchte, welche einzelnen Faktoren in seinen Studien zu Vortioxetin die regionale Heterogenität erklären.

Eine zentrales Argument des pU basiert auf einer als „Clusteranalyse“ bezeichneten Auswertung (Brieden und Pogarell 2015 [46]). Diese Analyse ist jedoch ebenfalls nicht geeignet, die Argumentation des pU hinsichtlich der Regionalität der Effekte zu stützen.

Die Methodik der Clusteranalyse ist weder in der Dossierbewertung noch in der zitierten Literatur (Brieden und Pogarell 2015 [46]) beschrieben und damit nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus ist das Vorgehen in der Clusteranalyse nicht angemessen. Während der pU bei der Betrachtung der Heterogenität in Modul 4 A die Veränderung der Symptomatik der Depression gemessen mit der MADRS oder der HAM-D24 eine Meta-Analyse unter Verwendung von Hedges' g als Effektmaß durchführte, legten Brieden und Pogarell 2015 [46] in der Clusteranalyse die Ergebnisse von Responderanalysen (Response und Remission) zugrunde. Dabei betrachteten sie alle Patienten gemeinsam, wobei die Studienzugehörigkeit und damit die Randomisierung nicht berücksichtigt wurden und lediglich die

Studienmedikation (Citalopram, Placebo, Vergleichspräparat) als Faktor einbezogen wurde. Insgesamt blieben die Wahl der in den Clusteranalysen berücksichtigten Faktoren sowie deren Ausprägungen innerhalb der gebildeten Cluster unklar.

Innerhalb der Cluster untersuchten die Autoren lediglich deskriptiv nach willkürlich ausgewählten Faktoren auf Unterschiede und schlussfolgerten daraus eine Effektmodifikation aufgrund der Regionalität. Die vorgelegten Analysen sind dafür nicht geeignet. Eine adäquate Analyse hätte beispielsweise die potenzielle Effektmodifikation anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests untersucht. Der von Brieden und Pogarell 2015 [46] vorgebrachte Einwand, dass bei adäquaten, multivariaten Subgruppenanalysen die jeweiligen Kollektive oftmals zu klein seien, um aussagekräftige Ergebnisse herleiten zu können, ist aufgrund der Anzahl der ausgewerteten Patienten (6010 Patienten) nicht stichhaltig.

Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, untersuchte der pU darüber hinaus keine weiteren potenziellen Effektmodifikatoren, nachdem er den Ort der Studiendurchführung als entscheidenden Faktor zur Erklärung der Heterogenität benannt hat. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Der pU hätte zumindest auch die weiteren potenziellen Effektmodifikatoren untersuchen müssen, die er z. B. in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) benennt. Die durch den pU zumindest für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren Dosierung und Regionalität waren in Modul 4 A im Abschnitt zur Spezifikation möglicher Effektmodifikatoren (Abschnitt 4.2.5.5) nicht genannt.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden nicht kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.6.2.2 und 2.6.2.3.2).

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die Angaben zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien wurden nicht weiter kommentiert, da der vorgelegte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram nicht verwertbar war (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.6.2.2 und 2.6.2.3.2).

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vortioxetin herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vortioxetin herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gab an, dass keine direkt vergleichenden Studien zum Vergleich von Vortioxetin vs. dem von ihm gewählten Vertreter der SSRI (Citalopram) in der Akuttherapie vorliegen. Diese Ansicht wurde geteilt.

Die Angaben zum indirekten Vergleich von Vortioxetin vs. Citalopram über Placebo als Brückenkomparator in der Akuttherapie wurden nicht weiter kommentiert, da die dazu vorgelegten Auswertungen nicht verwertbar sind. Eine ausführliche Darstellung der Mängel findet sich in den Abschnitten 2.3.1, 2.6.2.2 und 2.6.2.3.2.

Für die Fragestellung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie hat der pU in Modul 4 A des Dossiers keine Ergebnisse vorgelegt.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1: Akuttherapie

Die Auswertungen des pU sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da die Herangehensweise des pU zur Auswahl der im indirekten Vergleich berücksichtigten Studien nicht adäquat ist und der indirekte Vergleich damit auf einem inadäquaten Studienpool beruht (siehe die Abschnitte 2.3.1, 2.6.2.2 und 2.6.2.3.2).

Auf Basis seines Studienpools leitete der pU für die Zielpopulation (Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Bei der Betrachtung getrennt nach Schweregrad leitete der pU für Patienten mit mittelgradigen Episoden einer Major Depression einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab und für Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Aussagen traf der pU für alle Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression und nicht nur für

Patienten, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben. Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen sowohl für einzelne Schweregrade als auch für die Gesamtpopulation und die fehlende Beschränkung auf Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, wurde nicht geteilt.

Fragestellung 2: Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie

Für die Fragestellung der Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie hat der pU in Modul 4 A des Dossiers keine Ergebnisse vorgelegt. Daher hat er für diese Fragestellung auch keine Aussagen zum Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründete die Vorlage indirekter Vergleiche mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien. Dem pU wurde zugestimmt, dass keine direkt vergleichenden Studien zum Vergleich von Vortioxetin vs. Citalopram vorliegen.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vortioxetin herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht verwertbar sind.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und 3 B (jeweils Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Krankheitsbild stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation [3] aus erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression eine Unterteilung in Teilpopulationen nach Schweregrad: Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression (keine Arzneimitteltherapie), Patienten mit einer mittelgradigen und Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression.

Der pU folgt dieser Einteilung, nimmt aber darüber hinausgehend in den Modulen 3 A und 3 B eine weitere Unterteilung der Zielpopulation vor:

Modul 3 A: Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. die bei vorangegangener pharmakologischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben (ohne Vorbehandlung / mit Vorbehandlung und therapiefreiem Intervall).

Modul 3 B: Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird (mit Vorbehandlung und Wechsel des Antidepressivums).

Die Unterteilung der Zielpopulation in nicht vorbehandelte Patienten bzw. Patienten mit Vorbehandlung und therapiefreiem Intervall (Modul 3 A) und in Patienten mit Vorbehandlung und Wechsel des Antidepressivums (Modul 3 B) ergibt sich weder aus der Fachinformation noch aus den Vorgaben des G-BA und wird deshalb nicht bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Vortioxetin gegenüber anderen Antidepressiva mit vergleichbarer Verträglichkeit und Sicherheit eine hohe Remission bei den Patienten erreiche. Insbesondere zeige sich ein positiver Effekt auf das von den Patienten als besonders bedeutsam erlebte Symptom der Kognitionsstörung.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Da nach den Vorgaben des G-BA nur für die Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Episode einer Depression eine medikamentöse Therapie anzuwenden ist, bestimmt der pU entsprechend die Patientenzahlen zunächst für diese beiden Gruppen und unterteilt danach in Patienten ohne Vorbehandlung (Modul 3 A) und in Patienten mit Vorbehandlung und Wechsel des Antidepressivums (Modul 3 B).

Angaben zur Anzahl der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode einer Major Depression gewinnt der pU aus 2 Quellen:

Im Rahmen einer Sonderauswertung der Studie Gesundheit in Deutschland (DEGS1-MH) [47] wurde eine repräsentative Stichprobe von rund 5300 Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren mit einem standardisierten, computergestützten klinischen Interview befragt. Das Interview basierte auf der Textrevision des 4. Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (DSM-IV-TR). Die Diagnosekategorien wurden im Anschluss in ICD-10-Diagnosen übertragen. Zur Bestimmung der Zielpopulation wurden die ICD-Codes für eine mittelgradige depressive Episode F32.1 und F33.1 und für eine schwere depressive Episode F32.2/3 und F33.2/3 herangezogen. Die Prävalenzangaben wurden in dieser Stichprobe nach Schweregraden und für Frauen und Männer getrennt bestimmt. Der pU rechnet diese Prävalenzangaben auf Basis der Angaben des statistischen Bundesamtes zur Anzahl der männlichen und weiblichen GKV-Mitglieder ab 18 Jahren im Jahr 2013 in Deutschland [48] hoch. Es ergeben sich rund 2 795 000 erwachsene Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode einer Major Depression als untere Grenze einer Spanne.

In einer Sekundärdatenanalyse der Bertelsmann-Stiftung [49] wurden erwachsene Versicherte von 84 unterschiedlichen Krankenversicherungen der Betriebs- und Innungskrankenkassen aus den Jahren 2008 bis 2012 untersucht. Die Prävalenzen für erwachsene Patienten mit mittelgradiger (ICD-Codes F32.1 und F33.1) oder schwerer (ICD-Codes F32.2/3 und F33.2/3) Episode einer Major Depression wurden auf Basis des Erhebungsjahrs 2011 auf Grundlage der Daten von 7,7 Millionen Versicherten berechnet. Datengrundlagen bildeten unter anderem die ambulanten und stationären Diagnosen, die verordneten Arzneimittel und weitere abgerechnete Behandlungsleistungen (u. a. Psychotherapie). Auch in dieser Studie liegen Prävalenzschätzungen getrennt nach Schweregraden und für Frauen und Männer vor. Nach Hochrechnung auf die erwachsene deutsche GKV-Bevölkerung ergeben sich rund 2 922 000 erwachsene Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode einer Major Depression als obere Grenze einer Spanne.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU vorgenommene Unterteilung der Zielpopulation in Patienten ohne Vorbehandlung bzw. mit Vorbehandlung und therapiefreiem Intervall (Modul 3 A) und in Patienten mit Vorbehandlung und Wechsel des Antidepressivums (Modul 3 B) ergibt sich weder aus der Fachinformation noch aus den Vorgaben des G-BA und wird deshalb nicht bewertet.

Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode einer Major Depression ist auf Grundlage der herangezogenen Daten nachvollziehbar und plausibel.

In der Sekundärdatenanalyse der Bertelsmann-Stiftung [49] wurden rund 50 % der Diagnosen unspezifisch vergeben (ICD-Codes F32.8/9 und F33.8/9) und gingen nicht in die Prävalenzschätzungen ein. Da die Ursachen dieser unspezifischen Codierung teilweise unbekannt sind, ist die Abschätzung der Größe der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben in der Fachinformation von Vortioxetin [3] schließen die Gabe bei Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression nicht aus. Die vom pU herangezogenen Studien zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation [47,49] erlauben auch Aussagen über die Anzahl der Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression (ICD-10 Codes F32.0 und F33.0). Unter Anwendung der gleichen Berechnungsmethode wie bei der Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einer mittelschweren und schweren Episode würden sich insgesamt 3 368 536 bis 3 668 750 GKV-Patienten mit Episoden einer Major Depression ergeben.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU trifft auf Basis der dargestellten Untersuchungen keine Aussagen zur zukünftigen Entwicklung der Patientenzahlen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Durch die Bestimmung des G-BA wird die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung einer Episode einer Major Depression aufgrund des Schweregrades gewählt:

- Leichte Episode einer Major Depression:
Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie.
- Mittelgradige Episode einer Major Depression:
Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
- Schwere Episode einer Major Depression:
Die Arzneimitteltherapie erfolgt mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Der pU betrachtet folgende Wirkstoffe aus der Gruppe der SSRI:

Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin und Escitalopram

Agomelatin stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar (siehe Abschnitte 2.2 und 2.6.1). Daher werden die vom pU aufgeführten Kosten nicht berücksichtigt.

Die Darstellung der Kosten für eine psychotherapeutische Behandlung bei Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression entfällt, da sie sowohl Personen mit der zu bewertenden Therapie als auch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapien angeboten werden kann.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU ermittelt einen Behandlungszeitraum mit Antidepressiva von durchschnittlich 184 Tagen pro Jahr auf Grundlage von Verordnungsdaten. Diesen Zeitraum legt er für die weitere Berechnung der Kosten sowohl für Vortioxetin als auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde.

Die Bemessung der Behandlungsdauer folgt in der frühen Nutzenbewertung generell den Angaben in den Fachinformationen. Laut Fachinformationen von Vortioxetin und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten bzw. von mindestens 6 Monaten ab Abklingen der Depressionssymptome empfohlen [3,39,50-54].

3.2.2 Verbrauch

Der pU bestimmt den Verbrauch auf Grundlage der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen (defined daily doses, DDD) für das Jahr 2015 [55].

Die Fachinformationen von Vortioxetin und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie weisen für die tägliche Dosierung folgende Spannen aus: Vortioxetin 5 bis 20 mg, Citalopram 20 bis 40 mg, Fluoxetin 20 bis 60 mg, Paroxetin 20 bis 50 mg, Sertralin 50 bis 200 mg, Fluvoxamin 100 bis 300 mg und Escitalopram 10 bis 20 mg [3,39,50-54].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vortioxetin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2015, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2015 wieder.

Der pU berücksichtigt bei Vortioxetin den Apothekenrabatt und den Herstellerrabatt. Den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jeweils ein Festbetrag zugewiesen, den der pU in die weiteren Berechnungen einbezieht. Dabei wird lediglich der Apothekenrabatt abgezogen.

Der pU legt bei Citalopram, Fluoxetin und Sertralin Tabletten mit Wirkstoffstärken zugrunde, die eine Teilung bei der zugrunde gelegten DDD erfordern. Es stehen Tabletten mit Wirkstoffstärken für die entsprechende Dosierung zur Verfügung. Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen keinen Verwurf.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist zusätzliche Kosten für Krankenhaus, Krankengeld und ambulante Psychotherapie für Citalopram aus. Dies begründet er mit einem klinisch relevanten therapeutischen Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram im Endpunkt Remission für die Akutphase der Erkrankung. Da diese Kostenpositionen nicht in der Fachinformation erwähnt sind, finden sie in der Kostenberechnung keine Berücksichtigung.

Gemäß den Fachinformationen sind keine berechenbaren zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 351,77 € für Vortioxetin sowie mit 166,17 € für Citalopram (47,73 € Arzneimittelkosten und 118,44 € Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen). Für die weiteren Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU lediglich die Kosten pro DDD dar und beziffert nicht die Jahrestherapiekosten.

Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformationen werden neue Berechnungen für die zu bewertende Therapie und für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei wird bei der Behandlungsdauer zur Vergleichbarkeit bei allen Wirkstoffen eine Spanne von mindestens 6 Monaten und maximal einem Jahr berücksichtigt. Der Verbrauch basiert auf der jeweiligen Spanne der Dosierungsempfehlung der Fachinformation. Die Kostenberechnung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht

auf dem jeweiligen Festbetrag, von dem der Apothekenrabatt und ein 10 % Herstellerrabatt abgezogen wird. Bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten wird Verwurf berücksichtigt, bei der Gabe über ein Jahr wird eine angebrochene Packung anteilmäßig berechnet. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich nicht.

Es resultieren folgende Jahrestherapiekosten pro Patient:

- Vortioxetin 196,36 € bis 1359,51 €
- Citalopram 51,11 € bis 177,04 €
- Fluoxetin 47,96 € bis 221,35 €
- Paroxetin 47,96 € bis 196,41 €
- Sertralin 56,58 € bis 298,76 €
- Fluvoxamin 38,88 € bis 212,89 €
- Escitalopram 46,43 € bis 157,75 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU prognostiziert einen Versorgungsanteil von 2,94 % im ersten Jahr nach Markteinführung von Vortioxetin, ca. 5,7 % im zweiten Jahr und 7,85 % im dritten Jahr. Die Prognose basiert auf durchschnittlichen Verordnungsanteilen der letzten 3 eingeführten, patentgeschützten Antidepressiva.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU vorgenommene Unterteilung der Zielpopulation in Patienten ohne Vorbehandlung bzw. mit Vorbehandlung und therapiefreiem Intervall (Modul 3 A) und in Patienten mit Vorbehandlung und Wechsel des Antidepressivums (Modul 3 B) ergibt sich weder aus der Fachinformation noch aus den Vorgaben des G-BA und wird deshalb nicht bewertet. Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode einer Major Depression ist nachvollziehbar und plausibel. Die Fachinformation schließt die Gabe bei Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression nicht aus. Unter Einbezug dieser Patienten würden sich insgesamt 3 368 536 bis 3 668 750 GKV-Patienten mit Episoden einer Major Depression in der Zielpopulation ergeben.

Es werden basierend auf den Angaben in den Fachinformationen neue Berechnungen für die zu bewertende Therapie und für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei werden unter anderem Spannen für die jeweilige Behandlungsdauer und Dosierung berücksichtigt. Zusätzlich werden die Jahrestherapiekosten für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Es kommen keine Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen zum Tragen.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.6, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) des Dossiers machte der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Vortioxetin und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Diese Beschreibung ist ausreichend, auch wenn bei den einzelnen Wirkstoffklassen nur der Wirkmechanismus jeweils eines Vertreters beschrieben wird.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2 (Abschnitt 2.2) zitierte der pU das Anwendungsgebiet und den Zulassungsstatus von Vortioxetin korrekt. Er postulierte jedoch in seinen ergänzenden Ausführungen zum Anwendungsgebiet 2 verschiedene Patientenpopulationen (Patienten „ohne derzeitige Vorbehandlung“ und Patienten „‘switch‘; mit Vorbehandlung“), die sich nicht aus der Fachinformation ableiten lassen. Siehe dazu auch die Ausführungen in den Abschnitten 2.6.1 und 2.6.2.1.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die Angaben in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen weitgehend umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Vortioxetin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ leichte Episoden ▪ mittelgradige Episoden ▪ schwere Episoden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Arzneimitteltherapie ▪ SSRI: Citalopram ▪ SSRI: Citalopram Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt ▪ Zusatznutzen nicht belegt^c
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Akuttherapie und Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie c: sowohl bei Patienten, die sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben, als auch bei Patienten, die sich für eine Psychotherapie entschieden haben G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Vortioxetin	Erwachsene mit Episoden einer Major Depression ^a	2 795 000- 2 922 000 ^b	<p>Der pU ermittelt plausibel die Anzahl der Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression.</p> <p>Die Fachinformation schließt die Gabe bei Patienten mit einer leichten Episode einer Major Depression nicht aus. Unter Einbezug dieser Patienten würden sich nach eigener Berechnung auf Basis der Angaben in Modul 3 insgesamt 3 368 536 bis 3 668 750 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergeben.</p> <p>Die vom pU vorgenommene Unterteilung der Zielpopulation in Patienten ohne Vorbehandlung bzw. mit Vorbehandlung und therapiefreiem Intervall (Modul 3 A) und in Patienten mit Vorbehandlung und Wechsel des Antidepressivum (Modul 3 B) wurde nicht bewertet.</p>
<p>a: Akuttherapie und Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie b: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Vortioxetin	Erwachsene mit Episoden einer Major Depression ^{a, b}	351,77 ^{c, d}	Eine Neuberechnung ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 196,36 € bis 1359,51 €
Citalopram	Erwachsene mit mittelgradiger / schwerer Episode einer Major Depression ^{a, b, e}	166,17 ^c	Eine Neuberechnung ergibt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 51,11 € bis 177,04 €
Fluoxetin		k. A.	Es werden Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 47,96 € bis 221,35 € berechnet.
Paroxetin		k. A.	Es werden Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 47,96 € bis 196,41 € berechnet.
Sertralin		k. A.	Es werden Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 56,58 € bis 298,76 € berechnet.
Fluvoxamin		k. A.	Es werden Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 38,88 € bis 212,89 € berechnet.
Escitalopram		k. A.	Es werden Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 46,43 € bis 157,75 € berechnet.
<p>a: Akuttherapie und Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) b: Die Fachinformation unterscheidet nicht nach Schweregraden der Major Depression. c: Angaben des pU d: Der pU weist die Jahrestherapiekosten für Erwachsene mit mittelgradiger / schwerer Episode einer Major Depression aus. e: Der G-BA hat für die leichte Episode einer Major Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie „keine Arzneimitteltherapie“ festgelegt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben des pU; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Eine generelle Anforderung an die qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln ist grundsätzlich die korrekte Behandlung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, d.h. im zugelassenen Indikationsgebiet, mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Vortioxetin für dieses Arzneimittel dargestellt sind.

Gegenanzeigen für die Anwendung von Vortioxetin sind im Abschnitt 4.3 der Fachinformation wie folgt beschrieben:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*
- *Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven MAO-Hemmern oder selektiven MAO-A-Hemmern.*

Eine sorgfältige Überwachung des Patienten wird zu Beginn der Behandlung bis zum Einsetzen einer Linderung der Symptome empfohlen, um einem möglicherweise gesteigerten Potential suizidalen Verhaltens zu begegnen. Des Weiteren wird eine Überwachung nach einer Überdosis Vortioxetin empfohlen.

In der Fachinformation sind folgende mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln beschrieben:

- *mit Antikoagulanzen oder anderen die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Mitteln.*
- *bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung sowie pflanzlichen Arzneimitteln mit Johanniskraut.*
- *mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen.*
- *bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die CYP-Verstoffwechslung beeinflussen, insbesondere CYP2D6.*

Hinsichtlich der erforderlichen Diagnostik, der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, der Infrastruktur und der Berücksichtigung von Interaktionen mit Lebensmitteln sowie erforderlicher Notfallmaßnahmen gibt es für die qualitätsgesicherte Anwendung von Vortioxetin keine spezifischen Vorgaben. Für Patienten-gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Im European Public Assessment Report für Vortioxetin gibt es keinen Anhang IV, da es für Vortioxetin keine Anforderungen oder Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren Einsatz gibt, die im Anhang IV abzubilden wären.

H. Lundbeck A/S gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.

Die Maßnahmen, welche für Vortioxetin im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Lundbeck. Brintellix 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. 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.
5. Brown ES, Vigil L, Khan DA, Liggin JD, Carmody TJ, Rush AJ. A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(11): 865-870.
6. Lesperance F, Frasere-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, Van Zyl LT, Baker B et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297(4): 367-379.
7. Mathews M, Gommoll C, Chen D, Nunez R, Khan A. Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30(2): 67-74.
8. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen YZ, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(2): 313-321.
9. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2013; 29(3): 217-226.
10. Fraguas R, Da Silva Telles RM, Alves TC, Andrei AM, Rays J, Iosifescu DV et al. A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and psychological symptoms. *Contemp Clin Trials* 2009; 30(3): 205-211.
11. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KRR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H et al. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 2050-2059.

12. Takeda. Efficacy and safety study of vortioxetine (Lu AA21004) for treatment of major depressive disorder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2013 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01255787>.
13. Takeda. Efficacy study of vortioxetine (Lu AA21004) for treatment of major depressive disorder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.11.2014 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01355081>.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29(3): 138-149.
18. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(10): 1557-1567.
19. Takeda. Efficacy of Lu AA21004 on cognitive dysfunction in major depressive disorder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.02.2015 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01564862>.
20. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(7): 953-959.
21. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232(12): 2061-2070.
22. Takeda. Efficacy and safety study of vortioxetine (Lu AA21004) in adults with major depressive disorder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2013 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01163266>.

23. Takeda. Safety and efficacy study of vortioxetine (Lu AA21004) in adults with major depressive disorder: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.10.2013 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01179516>.
24. Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(2): 66-75.
25. Montgomery SA, Rasmussen JGC, Lyby K, Connor P, Tanghoj P. Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6(Suppl 5): 65-70.
26. Lundbeck. Vortioxetin (Brintellix): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/>].
27. Feighner JP, Overo K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(12): 824-830.
28. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(4): 211-217.
29. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 331-336.
30. GlaxoSmithKline. A double-blind, placebo-controlled, fixed-dosage study comparing the efficacy and tolerability of paroxetine CR and citalopram to placebo in the treatment of Major Depressive Disorder with anxiety: study 29060/785; result summary [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 11.02.2005 [Zugriff: 30.06.2015]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/2202.pdf>.
31. Food and Drug Administration. Brintellix (vortioxetine) tablets, for oral use: label [online]. 08.09.2014 [Zugriff: 27.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204447s004lbl.pdf.
32. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012; 26(11): 1408-1416.
33. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 20.05.2013 [Zugriff: 05.05.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf.

34. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: unipolare Depression; Langfassung; Version 1.3 [online]. 01.2012 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/unipolare-depression-vers1.3-lang.pdf>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
36. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
37. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices; part 2. *Value Health* 2011; 14(4): 429-437.
38. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
39. Lundbeck. Cipramil 20 mg/40 mg, Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Möller HJ. Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressiva-Studien. *Psychopharmakotherapie* 2014; 21(5): 211-218.
41. Mattila T, Wohlfarth T, Koeter M, Storosum J, Van den Brink W, De Haan L et al. Geographic variation in efficacy of atypical antipsychotics for the acute treatment of schizophrenia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(7): 1067-1077.
42. Niklson IA, Reimitz PE. Baseline characteristics of major depressive disorder patients in clinical trials in Europe and United States: is there a transatlantic difference? *J Psychiatr Res* 2001; 35(2): 71-81.
43. Pogarell O. Regionale Heterogenität und deren Einfluss auf die Ergebnissicherheit klinischer Studien, systematischer Reviews und Metaanalysen [unveröffentlicht]. 2014.
44. European Medicines Agency. Brintellix: European public assessment report [online]. 24.10.2013 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf.

45. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1057.
46. Brieden A, Pogarell O. Regionale Heterogenität multizentrischer Studien mit Vortioxetin: Erklärungsversuche mit Hilfe der 'Endpunktorientierten Clusteroptimierung' [unveröffentlicht]. 2015.
47. Wittchen HU, Asselmann E, Strehle J, Höfler M. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Prävalenz und Inzidenz depressiver Störungen in Deutschland [unveröffentlicht]. 2014.
48. Bundesministerium für Gesundheit. Datenbankabfrage; Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre (2013), Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart (Gesetzliche Krankenkassen insgesamt), Versichertengruppe (GKV-Versicherte insgesamt) [online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 06.11.2014 [Zugriff: 26.05.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/>.
49. Melchior H, Schulz H, Härter M. Faktencheck Gesundheit: regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen [online]. URL: https://depression.faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/daten_fcd/Dokumente/faktencheck_depression_studie.pdf.
50. Abbott Arzneimittel. Fevarin 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Hormosan Pharma. Paroxetin-Hormosan 20/40 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Pfizer Pharma. Zoloft 50/100 mg, Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Ratiopharm. Escitalopram-ratiopharm 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Ratiopharm. Fluoxetin-ratiopharm 20 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 08.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015 [online]. 18.12.2014 [Zugriff: 01.07.2015]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2015/>.

Anhang A – Tabellen der potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU**A.1 – Charakterisierung der potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU**

Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CCT-002	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 20 – ≤ 64 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	VOR 5 mg/Tag (N = 144) ^b VOR 10 mg/Tag (N = 150) VOR 20 mg/Tag (N = 154) Placebo (N = 152)	Screening: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 2 Wochen Ausschleichphase)	91 Studienzentren in Asien/Ozeanien, Europa, Japan 11/2010 – 04/2012	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
CCT-003	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 20 – ≤ 75 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	VOR 5 mg/Tag (N = 119) ^b VOR 10 mg/Tag (N = 123) Placebo (N = 124)	Screening: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 2 Wochen Ausschleichphase) oder Übergang in optionale Extensionsstudie mit VOR	57 Studienzentren in Japan 05/2011 – 11/2012	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
11492A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 65$ Jahre), MDE (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und < 12 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 30	VOR 5 mg/Tag (N = 109) ^b VOR 10 mg/Tag (N = 101) Venlafaxin 225 mg/Tag (N = 114) ^b Placebo (N = 105)	Screening: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 2 Wochen Ausschleichphase) oder Übergang in optionale Extensionsstudie mit VOR nach der Ausschleichphase	49 Studienzentren in Australien, Finnland, Frankreich, Italien, Kanada, Malaysia, Österreich, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechien 08/2006 – 08/2007	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 6 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
11984A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 75$ Jahre), MDE (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 26	VOR 2,5 mg/Tag (N = 155) ^b VOR 5 mg/Tag (N = 159) ^b VOR 10 mg/Tag (N = 153) Duloxetin 60 mg/Tag (N = 157) ^b Placebo (N = 152)	Screening: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 1 Woche Ausschleichphase) oder Übergang in optionale Extensionsstudie mit VOR	100 Studienzentren in Australien, Bulgarien, Estland, Finnland, Frankreich, Hongkong, Indien, Kanada, Lettland, Litauen, Malaysia, Philippinen, Republik Korea, Rumänien, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine 02/2008 – 04/2009	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
12541A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 65 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , mindestens 1 MDE vor dem 60. Lebensjahr, Dauer aktuelle MDE ≥ 4 Wochen	VOR 5 mg/Tag (N = 157) Duloxetin 60 mg/Tag (N = 151) ^b Placebo (N = 145)	Screening: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 1 Woche Ausschleichphase)	81 Studienzentren in Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Schweden, Ukraine, USA 01/2009 – 02/2010	primär: Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
13267A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 75 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE > 3 Monate und Bestätigung mittels MINI, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	VOR 15 mg/Tag (N = 152) VOR 20 mg/Tag (N = 151) Duloxetin 60 mg/Tag (N = 147) ^b Placebo (N = 158)	Screening: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 2 Wochen Ausschleichphase) oder Übergang in optionale Extensionsstudie mit VOR nach der Ausschleichphase	72 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Lettland, Litauen, Norwegen, Russische Föderation, Schweden, Slowakei, Südafrika, Ukraine 05/2010 – 09/2011	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
14122A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 65$ Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und Bestätigung mittels MINI, MADRS-Gesamtwert ≥ 26	VOR 10 mg/Tag (N = 197) VOR 20 mg/Tag (N = 207) Placebo (N = 198)	Screening: bis zu 10 Tagen Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	79 Studienzentren in Australien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Lettland, Mexiko, Serbien, Slowakei, Südafrika, Ukraine, USA 12/2011 – 05/2013	primär: Änderung des kombinierten Z-Scores aus DSST (Anzahl der richtigen Symbole), RAVLT (Lernen und Gedächtnis) zu Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
202	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 65$ Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und Bestätigung mittels MINI, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , die Patienten berichteten über subjektive kognitive Dysfunktionen	VOR 10 oder 20 mg/Tag (N = 198) Duloxetin 60 mg/Tag (N = 210) ^b Placebo (N = 194)	Screening: 10 Tage Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 1 Woche Ausschleichphase)	80 Studienzentren in Bulgarien, Deutschland, Finnland, Polen, Russische Föderation, Ukraine, USA 04/2012 – 02/2014	primär: Änderung des DSST-Gesamtwertes zu Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
305	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 75$ Jahre), MDE (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 26	VOR 1 mg/Tag (N = 140) ^b VOR 5 mg/Tag (N = 140) ^b VOR 10 mg/Tag (N = 140) Placebo (N = 140)	Screening: 10 Tage Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen oder Übergang in offene Extensionsstudie mit VOR	62 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Südafrika 08/2008 – 08/2009	primär: Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
315	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 75$ Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und Bestätigung mittels SCID, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	VOR 15 mg/Tag (N = 147) VOR 20 mg/Tag (N = 154) Duloxetin 60 mg/Tag (N = 152) ^b Placebo (N = 161)	Screening: 10 Tage Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 2 Wochen Ausschleichphase) oder 2 Wochen Ausschleichphase und anschließend Übergang in offene Extensionsstudie mit VOR	58 Studienzentren in USA 06/2010 – 03/2012	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
316	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 75$ Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und Bestätigung mittels SCID, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	VOR 10 mg/Tag (N = 155) VOR 20 mg/Tag (N = 150) Placebo (N = 157)	Screening: 10 Tage Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 2 Wochen Ausschleichphase) oder 2 Wochen Ausschleichphase und anschließend Übergang in offene Extensionsstudie mit VOR	37 Studienzentren in USA 07/2010 – 01/2012	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
317	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 75 Jahre), rezidivierende MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate und Bestätigung mittels SCID, MADRS-Gesamtwert ≥ 26 , CGI-S ≥ 4	VOR 10 mg/Tag (N = 157) VOR 15 mg/Tag (N = 152) Placebo (N = 160)	Screening: 14 Tage Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen oder Übergang in offene Extensionsstudie mit VOR	65 Studienzentren in USA 08/2010 – 06/2012	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>CGI-S : Clinical Global Impression Scales – Severity of Illness; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision; DSST: Digit Symbol Substitution Test; HAM-D24: Hamilton Depression Scale (24 Fragen); inkl.: inklusive; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major Depression; MDE: Episode einer Major Depression; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; SCID: Structured Clinical Interview for DSM Disorders; VOR: Vortioxetin; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Gastpar 2006	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 – 70 Jahre), erstmalige oder rezidivierende mittelschwere MDE (gemäß DSM-IV), HAM-D17-Gesamtwert 20-24	Zahl der Patienten in der ITT-Population: CIT 20 mg/Tag (N = 127) Johanniskrautextrakt STW3-VI 900 mg/Tag (N = 131) ^b Placebo (N = 130)	Behandlung: 6 Wochen	21 Zentren Rekrutierung: 10/2002 – 05/2003	primär: Änderung des HAM-D17-Gesamtwertes nach Woche 6 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
89303	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 70 Jahre), MDE (gemäß DSM-III-R), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Wochen, MADRS-Gesamtwert ≥ 22	CIT 20 mg/Tag (N = 70) CIT 40 mg/Tag (N = 64) Placebo (N = 66)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen (danach optionale Erhaltungsstudie wenn MADRS ≤ 12)	18 Studienzentren in Großbritannien 1989 – 1990	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 6 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
89306	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 70 Jahre), MDE (gemäß DSM-III-R), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Wochen, MADRS-Gesamtwert ≥ 22	CIT 20 mg/Tag (N = 88) CIT 40 mg/Tag (N = 97) Placebo (N = 89)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen (danach optionale Erhaltungsstudie wenn MADRS ≤ 12)	20 Studienzentren in Großbritannien 12/1989 – 06/1991	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 6 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram
(Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
91206	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 65$ Jahre), MDE (gemäß DSM-III-R) mit/ohne Melancholie, die 5 Mindestsymptome für die Diagnose mussten im selben 4-wöchigen Zeitraum vorhanden sein, HAM-D21-Gesamtwert > 20 (Frage 1 ≥ 2), Verbesserung HAM-D zwischen Studieneinschluss und Randomisierung ≤ 20 %, Punktezahl in der Raskin Depression Skala musste die Covi Anxiety Skala beim Studieneinschluss übertreffen	CIT 10 mg/Tag (N = 131) ^b CIT 20 mg/Tag (N = 130) CIT 40 mg/Tag (N = 131) CIT 60 mg/Tag (N = 129) ^b Placebo (N = 129)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 6 Wochen	12 Studienzentren in USA 07/1992 – 07/1993	primär: Änderung des HAM-D21-Gesamtwertes nach Woche 6 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
99003	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 65$ Jahre), MDD (gemäß DSM-IV) MADRS-Gesamtwert ≥ 22 und ≤ 40 ,	CIT 20 mg – 40 mg/Tag (N = 161) Escitalopram 10 mg – 20 mg/Tag (N = 156) ^b Placebo (N = 154)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen oder Übergang in optionale Extensionsstudie	69 Studienzentren in Belgien, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Norwegen, Schweden, Schweiz 09/1999 – 07/2000	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der potenziell relevanten RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
99007	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 65 Jahren), MDD (gemäß DSM-IV), Dauer aktuelle MDE ≥ 4 Wochen, MADRS-Gesamtwert > 22, HAM-D Frage 1 ≥ 2	CIT 40 mg/Tag (N = 127) Escitalopram 10 mg/Tag (N = 124) ^b Escitalopram 20 mg/Tag (N = 128) ^b Placebo (N = 127)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	35 Studienzentren in USA 09/1999 – 06/2000	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
99008	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 80 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV), Dauer aktuelle MDE ≥ 4 Wochen, MADRS-Gesamtwert > 22, HAM-D Frage 1 ≥ 2	CIT 20 mg – 40 mg/Tag (N = 128) Escitalopram 10 mg – 20 mg/Tag (N = 129) ^b Placebo (N = 129)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	22 Studienzentren in USA 08/1999 – 05/2000	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
29060/785	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 65 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV), MADRS-Gesamtwert ≥ 20, HAM-A Wert ≥ 17	CIT 20 mg/Tag (N = 107) CIT 40 mg/Tag (N = 100) Paroxetin CR 12,5 mg/Tag (N = 96) ^b Paroxetin CR 25 mg/Tag (N = 103) ^b Placebo (N = 105)	Behandlung: 6 Wochen	40 Studienzentren in USA 04/2001 – 08/2001	primär: Ansprechrate in Woche 6 (≥ 50 % Reduktion des MADRS-Gesamtwertes) sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>CIT: Citalopram; CR: controlled release; DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, revision; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; HAM-A: Hamilton Anxiety Scale; HAM-D: Hamilton Depression Scale (17 beziehungsweise 24 Fragen); ITT: Intention To Treat; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major Depression; MDE: Episode einer Major Depression; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

A.2 – Charakterisierung der Interventionen in den potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Interventionen	Brückenkomparator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
CCT-002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 5 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ VOR 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 20 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
CCT-003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 5 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
11492A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 6: 5 mg/Tag ▫ Woche 7 – 8: Placebo ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 6: 10 mg/Tag ▫ Woche 7: 5 mg/Tag ▫ Woche 8: Placebo ▪ Venlafaxin 225 mg/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1 – 4: 75 mg/Tag ▫ Tag 5 – 7: 150 mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 225 mg/Tag ▫ Woche 7: 150 mg/Tag ▫ Woche 8: 75 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
11984A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 2,5 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 2,5 mg/Tag ▫ Woche 9: Placebo ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 5 mg/Tag ▫ Woche 9: Placebo ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag ▫ Woche 9: Placebo ▪ Duloxetin 60 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 60 mg/Tag ▫ Woche 9: 30 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
12541A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 5 mg/Tag ▫ Woche 9: Placebo ▪ Duloxetine 60 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 60 mg/Tag ▫ Woche 9: 30 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
13267A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 15 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 15 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ VOR 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 20 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ Duloxetine 60 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 60 mg/Tag ▫ Woche 9: 30 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
14122A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag ▪ VOR 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 20 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
202	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 10 oder 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 10 oder 20 mg/Tag nach Entscheidung des Prüfarztes; Dosisreduktion bei Unverträglichkeit nach Entscheidung des Prüfarztes ▫ Woche 9: Placebo ▪ Duloxetin 60 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 60 mg/Tag ▫ Woche 9: 30 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
305	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 1 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1-8: 1 mg/Tag ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 5 mg/Tag ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
315	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 15 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 15 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ VOR 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 20 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ Duloxetin 60 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 60 mg/Tag ▫ Woche 9: 30 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
316	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo ▪ VOR 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 20 mg/Tag ▫ Woche 9 – 10: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
317	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 10 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 10 mg/Tag ▪ VOR 15 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 15 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnerv-Stimulation oder wiederholte transkraniale Stimulation innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
<p>a: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant. inkl.: inklusive; MAOI: Monoaminoxidaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RIMA: reversibler Monoaminoxidase-A Inhibitor; VOR: Vortioxetin; vs.: versus</p>			

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Interventionen	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
Gastpar 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral ▪ Johanniskrautextrakt STW3-VI 900 mg/Tag, oral^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 3 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie: k. A.
89303	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral ▪ CIT 40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 20 mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 40 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von einer oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ elektrokonvulsive Therapien innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
89306	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral ▪ CIT 40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 20 mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 40 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von einer oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie: k. A. ▫ elektrokonvulsive Therapien innerhalb von 1 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Interventionen	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
91206	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 10 mg 1-mal/Tag, oral^a ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral ▪ CIT 40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1 – 3: 20 mg/Tag ▫ ab Tag 4: 40 mg/Tag ▪ CIT 60 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1 – 3: 20 mg/Tag ▫ Tag 4 – 7: 40 mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 60 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie: k. A. ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss
99003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Woche 4 oder 6 Erhöhung auf 40 mg/Tag möglich, wenn unzureichendes Ansprechen oder Verschlechterung der Depression anhand des CGI-Werts ▪ Escitalopram 10 mg 1-mal/Tag oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Woche 4 oder 6 Erhöhung auf 20 mg/Tag möglich, wenn unzureichendes Ansprechen oder Verschlechterung der Depression anhand des CGI-Werts 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von einer oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Interventionen	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
99007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 20 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 40 mg/Tag ▪ Escitalopram 10 mg 1-mal/Tag oral^a ▪ Escitalopram 20 mg 1-mal/Tag oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 8: 20 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Absicht eine Psychotherapie zu beginnen oder zu beenden oder Beginn oder Ende einer Psychotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
99008	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erhöhung ab Woche 4 bei nicht ausreichendem Effekt auf 40 mg/Tag möglich ▫ Reduktion von 40 auf 20 mg/Tag bei Auftreten von UE ▪ Escitalopram 10 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erhöhung ab Woche 4 bei nicht ausreichendem Effekt auf 20 mg/Tag möglich ▫ Reduktion von 20 auf 10 mg/Tag bei Auftreten von UE 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Absicht eine Psychotherapie zu beginnen oder zu beenden oder Beginn oder Ende einer Psychotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie	Interventionen	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
29060/785	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 20 mg/Tag ▪ CIT 40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2: 20 mg/Tag ▫ Woche 3: 30 mg/Tag ▫ Woche 4 – 6: 40 mg/Tag ▪ Paroxetin CR 12,5 mg 1-mal/Tag, oral^a ▪ Paroxetin CR 25 mg 1-mal/Tag, oral^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 12,5mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 25 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 4 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ k. A. zur Behandlung der Depression zusätzlich zur Studienmedikation während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss
<p>a: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant. CIT: Citalopram; CR: controlled release; k. A.: keine Angabe; MAOI: Monoaminoxidaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

A.3 – Patientencharakteristika in den potenziell relevanten Studien im Studienpool des pU

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studien- abbrecher n (%)
CCT-002						
Vortioxetin (5 mg) ^a	144	44 (12)	68 / 32	70,1 ^b / 29,9	70,1 / 0 / 29,9	17 (11,8) ^c
Vortioxetin (10 mg)	150	46 (11)	62 / 38	69,3 ^b / 30,7	70,0 / 0 / 30,0	18 (12,0) ^c
Vortioxetin (20 mg)	154	44 (12)	60 / 40	68,2 ^b / 31,8	68,8 / 0 / 31,2	22 (14,3) ^c
Placebo	152	44 (12)	60 / 40	68,4 ^b / 31,6	68,4 / 0 / 31,6	16 (10,5) ^c
CCT-003						
Vortioxetin (5 mg) ^a	119	39 (11)	42 / 58	0 / 100 ^d	0 / 0 / 100 ^d	7 (5,9) ^e
Vortioxetin (10 mg)	123	39 (11)	44 / 56	0 / 100 ^d	0 / 0 / 100 ^d	10 (8,1) ^e
Placebo	124	38 (11)	54 / 46	0 / 100 ^d	0 / 0 / 100 ^d	11 (8,9) ^e
11492A						
Vortioxetin (5 mg) ^a	108	44 (12)	65 / 35	93,5 / 6,5	78,9 / 0 / 21,1	10 (9,3)
Vortioxetin (10 mg)	100	42 (13)	66 / 34	89,0 / 11,0	80,2 / 0 / 19,8	18 (18,0)
Venlafaxin (225 mg) ^a	113	45 (10)	55 / 45	92,0 / 8,0	80,7 / 0 / 19,3	20 (17,7)
Placebo	105	42 (11)	66 / 34	93,3 / 6,7	80,0 / 0 / 20,0	18 (17,1)
11984A						
Vortioxetin (2,5 mg) ^a	155	46 (13)	71 / 29	77,4 ^f / 22,6	63,2 / 0 / 36,8	25 (16,1)
Vortioxetin (5 mg) ^a	157	45 (13)	66 / 34	77,7 ^f / 22,3	63,5 / 0 / 36,5	35 (22,3)
Vortioxetin (10 mg)	151	45 (13)	66 / 34	76,8 ^f / 23,3	64,1 / 0 / 35,9	34 (22,5)
Duloxetin (60 mg) ^a	155	45 (12)	68 / 32	78,1 ^f / 21,9	61,1 / 0 / 38,9	42 (27,1)
Placebo	148	43 (13)	70 / 30	77,7 ^f / 22,3	60,5 / 0 / 39,5	25 (16,9)
12541A						
Vortioxetin (5 mg)	156	71 (5)	69 / 31	92,9 ^f / 7,1	59,9 / 37,6 / 2,5	20 (12,8)
Duloxetin (60 mg) ^a	151	71 (6)	66 / 34	95,4 ^f / 4,6	58,9 / 39,7 / 1,3	23 (15,2)
Placebo	145	70 (4)	62 / 38	95,9 ^f / 4,1	60,0 / 37,2 / 2,8	17 (11,7)
13267A						
Vortioxetin (15 mg)	151	47 (15)	64 / 36	99,3 ^g / 0,7	98,0 / 0 / 2,0	34 (22,5)
Vortioxetin (20 mg)	151	46 (13)	60 / 40	96,7 ^g / 3,3	97,4 / 0 / 2,6	26 (17,2)
Duloxetin (60 mg) ^a	147	46 (14)	69 / 31	98,0 ^g / 2,0	98,0 / 0 / 2,0	16 (10,9)
Placebo	158	48 (13)	70 / 30	98,7 ^g / 1,3	98,1 / 0 / 1,9	25 (15,8)
14122A						
Vortioxetin (10 mg)	195	45 (12)	69 / 31	93,8 ^g / 6,2	64,5 / 18,3 / 17,3	22 (11,3)
Vortioxetin (20 mg)	207	46 (12)	64 / 36	93,7 ^g / 6,3	62,8 / 18,8 / 18,4	29 (14,0)
Placebo	196	46 (12)	66 / 34	95,9 ^g / 4,1	67,2 / 17,2 / 15,7	33 (16,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studien- abbrecher n (%)
202						
Vortioxetin (10 – 20 mg)	198	44 (12)	68 / 32	85,4 ^b / 14,6	50,5 / 49,5 / 0	30 (15,2)
Duloxetin (60 mg) ^a	210	46 (11)	66 / 34	83,8 ^b / 16,2	47,1 / 52,9 / 0	34 (16,2)
Placebo	194	45 (12)	61 / 39	88,1 ^b / 11,9	50,0 / 50,0 / 0	30 (15,5)
305						
Vortioxetin (1 mg) ^a	140	45 (12)	66 / 34	92,1 / 7,9	87,9 / 0 / 12,1	13 (9,3) ^e
Vortioxetin (5 mg) ^a	140	47 (12)	62 / 38	85,7 / 14,3	85,0 / 0 / 15,0	11 (7,9) ^e
Vortioxetin (10 mg)	140	46 (12)	61 / 39	81,4 / 18,6	80,7 / 0 / 19,3	17 (12,1) ^e
Placebo	140	46 (12)	61 / 39	85,7 / 14,3	86,4 / 0 / 13,6	13 (9,3) ^e
315						
Vortioxetin (15 mg)	147	43 (12)	71 / 29	77,6 ^b / 22,4	0 / 100 / 0	34 (23,1)
Vortioxetin (20 mg)	154	43 (12)	74 / 26	74,7 ^b / 25,3	0 / 100 / 0	41 (26,6)
Duloxetin (60 mg) ^a	152	43 (12)	78 / 22	78,3 ^b / 21,7	0 / 100 / 0	37 (24,3)
Placebo	161	42 (13)	72 / 28	75,8 ^b / 24,2	0 / 100 / 0	32 (19,9)
316						
Vortioxetin (10 mg)	155	43 (12)	76 / 24	68,4 ^b / 31,6	0 / 100 / 0	31 (20,0)
Vortioxetin (20 mg)	150	43 (13)	71 / 29	64,7 ^b / 35,3	0 / 100 / 0	28 (18,7)
Placebo	157	42 (12)	70 / 30	76,4 ^b / 23,6	0 / 100 / 0	18 (11,5)
317						
Vortioxetin (10 mg)	157	45 (12)	72 / 28	73,2 ^b / 26,8	0 / 100 / 0	26 (16,6)
Vortioxetin (15 mg)	152	44 (14)	71 / 29	71,7 ^b / 28,3	0 / 100 / 0	31 (20,4)
Placebo	160	46 (12)	68 / 33	77,5 ^b / 22,5	0 / 100 / 0	27 (16,9)
<p>a: Arm für die Bewertung nicht relevant b: Kaukasier oder Weiße, inklusive Hispanier c: Es ist unklar, ob es sich um Studien- oder Therapieabbrecher handelt. d: Japaner e: Therapieabbrecher f: Kaukasier und Hispanier g: nur Weiße MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
CCT-002		0 / ≥ 1	<i>Einschlusskriterium: Dauer ≥ 12 Wochen</i>		
Vortioxetin (5 mg) ^b	144	38,2 / 61,8	keine weiteren Angaben	31,6 (3,7)	nicht erhoben
Vortioxetin (10 mg)	150	32,7 / 67,3	keine weiteren Angaben	31,8 (4,0)	nicht erhoben
Vortioxetin (20 mg)	154	31,8 / 68,2	keine weiteren Angaben	31,7 (3,7)	nicht erhoben
Placebo	152	33,6 / 66,4	keine weiteren Angaben	31,6 (3,6)	nicht erhoben
CCT-003		0 / ≥ 1	<i>Einschlusskriterium: Dauer ≥ 12 Wochen</i>		
Vortioxetin (5 mg) ^b	119	58,8 / 41,2	keine weiteren Angaben	32,2 (4,8)	20,9 (4,1)
Vortioxetin (10 mg)	123	55,3 / 44,7	keine weiteren Angaben	32,5 (4,9)	21,2 (4,4)
Placebo	124	61,3 / 38,7	keine weiteren Angaben	32,5 (4,5)	21,5 (4,5)
11492A					
Vortioxetin (5 mg) ^b	108	22,2 / 60,2 ^c / 16,7 ^c / 0,9 ^c	20 [13; 52] ^d	34,1 (2,6)	24,1 (4,4)
Vortioxetin (10 mg)	100	26,0 / 59,0 ^c / 13,0 ^c / 2,0	20 [11; 52] ^d	34,0 (2,8)	23,9 (4,9)
Venlafaxin (225 mg) ^b	113	25,7 / 61,9 ^c / 7,1 ^c / 5,3 ^c	19 [12; 51] ^d	34,2 (3,1)	24,1 (4,2)
Placebo	105	20,0 / 66,7 ^c / 8,6 ^c / 4,8 ^c	21 [11; 83] ^d	33,9 (2,7)	24,1 (4,4)
11984A					
Vortioxetin (2,5 mg) ^b	155	31,6 / 51,0 ^c / 13,5 ^c / 3,9 ^c	20 [12; 420] ^d	31,6 (4,0)	22,7 (4,4)
Vortioxetin (5 mg) ^b	157	31,2 / 54,8 ^c / 10,2 ^c / 3,8 ^c	20 [12; 999] ^d	32,7 (4,8)	24,1 (4,3)
Vortioxetin (10 mg)	151	31,1 / 57,6 ^c / 10,6 ^c / 0,7	19 [12; 523] ^d	31,8 (3,9)	23,4 (4,4)
Duloxetin (60 mg) ^b	155	29,7 / 56,8 ^c / 9,0 ^c / 4,5 ^c	22 [12; 294] ^d	31,4 (4,2)	23,2 (4,2)
Placebo	148	32,4 / 57,4 ^c / 6,1 ^c / 4,1 ^c	21 [12; 884] ^d	31,7 (4,3)	23,1 (4,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
12541A					
Vortioxetin (5 mg)	156	0,6 / 70,5 ^c / 24,4 ^c / 4,5 ^c	20 [4; 520]	30,7 (3,6)	22,7 (3,9)
Duloxetin (60 mg) ^b	151	0 / 70,2 ^c / 23,8 ^c / 6,0 ^c	23 [4; 448]	30,4 (3,1)	22,3 (3,9)
Placebo	145	0 / 77,9 ^c / 17,2 ^c / 4,8 ^c	23 [4; 300]	30,3 (3,2)	22,7 (3,9)
13267A					
Vortioxetin (15 mg)	149	0 / 85,2 ^c / 13,4 ^c / 1,3 ^c	21 [15; 317] ^d	31,8 (3,4)	nicht erhoben
Vortioxetin (20 mg)	151	0 / 90,7 ^c / 8,6 ^c / 0,7 ^c	22 [14; 151] ^d	31,2 (3,4)	nicht erhoben
Duloxetin (60 mg) ^b	146	0 / 87,0 ^c / 8,9 ^c / 4,1 ^c	22 [14; 125] ^d	31,2 (3,5)	nicht erhoben
Placebo	158	0 / 89,2 ^c / 8,9 ^c / 1,9 ^c	24 [14; 168] ^d	31,5 (3,6)	nicht erhoben
14122A					
Vortioxetin (10 mg)	195	2 [1; 11] ^e	19 [12; 182]	31,62 (3,8)	nicht erhoben
Vortioxetin (20 mg)	207	2 [1; 13] ^e	19 [12; 162]	31,74 (3,5)	nicht erhoben
Placebo	196	2 [1; 11] ^e	18 [12; 236]	31,34 (3,8)	nicht erhoben
202					
Vortioxetin (10 – 20 mg)	198	0 / 80,3 / 15,2 / 4,5	22 [13; 323]	31,4 (3,9)	nicht erhoben
Duloxetin (60 mg) ^b	210	0 / 77,1 / 19,5 / 3,3	23 [13; 348]	31,7 (3,8)	nicht erhoben
Placebo	194	0 / 78,4 / 17,0 / 4,6	21 [13; 241]	31,9 (3,8)	nicht erhoben
305					
Vortioxetin (1 mg) ^b	140	23,6 / 57,1 / 13,6 / 5,7	20 [12; 756]	30,4 (3,0)	24,4 (3,9)
Vortioxetin (5 mg) ^b	140	22,1 / 60,0 / 12,9 / 5,0	20 [5; 936]	30,6 (2,8)	24,3 (4,0)
Vortioxetin (10 mg)	140	29,5 / 57,6 / 8,6 / 4,3	20 [12; 999]	31,6 (3,8)	25,0 (3,7)
Placebo	140	17,1 / 65,7 / 11,4 / 5,7	20 [12; 55]	30,6 (2,9)	24,7 (3,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
315					
Vortioxetin (15 mg)	147	0 / 66,7 / 27,9 / 5,4	32 [11; 137]	31,9 (4,1)	nicht erhoben
Vortioxetin (20 mg)	154	0 / 66,2 / 29,2 / 4,5	30 [12; 192]	32,0 (4,4)	nicht erhoben
Duloxetin (60 mg) ^b	152	0 / 71,1 / 25,7 / 3,3	30 [13; 304]	32,9 (84,4)	nicht erhoben
Placebo	161	0,6 / 73,3 / 21,1 / 5,0	30 [13; 232]	31,6 (4,2)	nicht erhoben
316					
Vortioxetin (10 mg)	155	0 / 57,4 / 33,5 / 9,0	27 [12; 1138]	32,3 (4,5)	nicht erhoben
Vortioxetin (20 mg)	150	0 / 62,0 / 25,3 / 12,7	28 [13; 130]	32,4 (4,3)	nicht erhoben
Placebo	157	0,6 / 65,6 / 26,8 / 17,0	27 [13; 227]	32,0 (4,0)	nicht erhoben
317					
Vortioxetin (10 mg)	157	0 / 62,4 / 33,8 / 3,8	29 [13; 231]	34,1 (4,1)	nicht erhoben
Vortioxetin (15 mg)	152	2,0 / 68,4 / 25,0 / 4,6	33 [12; 261]	33,7 (4,5)	nicht erhoben
Placebo	160	1,3 / 63,8 / 30,6 / 4,4	29 [-7 ^f ; 313]	33,4 (4,5)	nicht erhoben
<p>a: Anzahl der ausgewerteten Patienten kann für einzelne Kategorien in einem nicht relevantem Umfang abweichen b: Arm für die Bewertung nicht relevant c: selbst berechnet d: Angaben im Studienbericht in Tagen, Wochen selbst berechnet e: Angabe im Studienbericht als Median [Min; Max] f: vermutlich falsche Datenbankeingabe HAM-D17: Hamilton Depression Scale (17 Fragen); k. A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MDE: Major Depression Episode; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studien- ab- brecher n (%)
Gastpar 2006						
Citalopram (20 mg)	127	49 (11)	65 / 35	k. A.	k. A.	3 (2,4 ^b)
Johanniskrautextrakt (900 mg) ^a	131	51 (12)	66 / 34	k. A.	k. A.	4 (3,1 ^b)
Placebo	130	49 (13)	73 / 27	k. A.	k. A.	5 (3,8 ^b)
89303						
Citalopram (20 mg)	70	41 [19; 69] ^c	67 / 33	k. A.	100 / 0 / 0	19 (27,1 ^b)
Citalopram (40 mg)	64	42 [20; 70] ^c	73 / 27	k. A.	100 / 0 / 0	15 (23,4 ^b)
Placebo	66	42 [19; 72] ^c	68 / 32	k. A.	100 / 0 / 0	20 (30,3 ^b)
89306						
Citalopram (20 mg)	88	46 [21; 69] ^c	66 / 34	k. A.	100 / 0 / 0	23 (26,1 ^b)
Citalopram (40 mg)	97	42 [17; 69] ^c	57 / 43	k. A.	100 / 0 / 0	23 (23,7 ^b)
Placebo	89	41 [18; 76] ^c	71 / 29	k. A.	100 / 0 / 0	21 (23,6 ^b)
91206						
Citalopram (10 mg) ^a	131	38 [20; 66] ^d	63 / 37	87 ^e / 13	0 / 100 / 0	36 (27,5 ^b)
Citalopram (20 mg)	130	39 [20; 62] ^d	66 / 34	92 ^e / 8	0 / 100 / 0	40 (30,8 ^b)
Citalopram (40 mg)	131	39 [19; 65] ^d	60 / 40	90 ^e / 10	0 / 100 / 0	40 (30,5 ^b)
Citalopram (60 mg) ^a	129	38 [19; 65] ^d	53 / 47	90 ^e / 10	0 / 100 / 0	51 (39,5 ^b)
Placebo	129	38 [18; 65] ^d	55 / 45	84 ^e / 16	0 / 100 / 0	43 (33,3 ^b)
99003						
Citalopram (20 – 40 mg)	160	44 (11)	69 / 31	97,5 / 2,5	95,7 / 0 / 4,3	8 (5,0)
Escitalopram (10 – 20 mg) ^a	155	43 (11)	75 / 25	98,7 / 1,3	95,5 / 0 / 4,5	9 (5,8)
Placebo	154	43 (12)	72 / 28	100 / 0	94,2 / 0 / 5,8	15 (9,7)
99007						
Citalopram (40 mg)	125	40 (12)	62 / 38	80,8 / 19,2	0 / 100 / 0	32 (25,6)
Escitalopram (10 mg) ^a	119	41 (12)	71 / 29	86,6 / 13,4	0 / 100 / 0	24 (20,2)
Escitalopram (20 mg) ^a	125	40 (12)	67 / 33	82,4 / 17,6	0 / 100 / 0	31 (24,8)
Placebo	122	40 (11)	59 / 41	86,1 / 13,9	0 / 100 / 0	31 (25,4)
99008						
Citalopram (20 – 40 mg)	123	42 (13)	49 / 51	86,2 / 13,8	0 / 100 / 0	24 (19,5)
Escitalopram (10 – 20 mg) ^a	125	41 (12)	52 / 48	81,6 / 18,4	0 / 100 / 0	29 (23,2)
Placebo	127	42 (13)	58 / 42	81,9 / 18,1	0 / 100 / 0	22 (17,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studien- ab- brecher n (%)
29060/785						
Citalopram (20 mg)	105	38 (11)	55 / 45 ^b	76,2 ^e / 23,8	0 / 100 / 0	15 (14,3)
Citalopram (40 mg)	97	40 (11)	59 / 41 ^b	72,2 ^e / 27,8	0 / 100 / 0	23 (23,7)
Paroxetin (12,5 mg) ^a	94	41 (12)	61 / 39 ^b	71,3 ^e / 28,7	0 / 100 / 0	16 (17,0)
Paroxetin (25 mg) ^a	98	42 (12)	62 / 38 ^b	76,5 ^e / 23,5	0 / 100 / 0	18 (18,4)
Placebo	102	40 (12)	56 / 44 ^b	75,5 ^e / 24,5	0 / 100 / 0	15 (14,7)
a: Arm für die Bewertung nicht relevant b: Prozentangaben selbst berechnet c: Median [Min; Max] d: [Min; Max] e: Weiße k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus						

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
Gastpar 2006					
Citalopram (20 mg)	127	k. A.	k. A.	k. A.	21,8 (1,2)
Johanniskrautextrakt (900 mg) ^a	131	k. A.	k. A.	k. A.	21,9 (1,2)
Placebo	130	k. A.	k. A.	k. A.	22,0 (1,2)
89303					
		<i>unbekannt / 0 / ≥ 1</i>	<i>Einschlusskriterium: Dauer ≥ 3 Wochen</i>		
Citalopram (20 mg)	70	1,4 / 38,6 / 60,0	keine weiteren Angaben	33,3 (7,7)	24,2 (6,6)
Citalopram (40 mg)	64	1,6 / 48,4 / 50,0	keine weiteren Angaben	32,6 (7,0)	23,1 (6,2)
Placebo	66	3,0 / 51,5 / 45,5	keine weiteren Angaben	33,3 (8,3)	23,8 (6,2)
89306					
		<i>unbekannt / 0 / ≥ 1</i>	<i>Einschlusskriterium: Dauer ≥ 3 Wochen</i>		
Citalopram (20 mg)	88	0 / 47,7 / 52,3	keine weiteren Angaben	32,7 (7,5)	k. A.
Citalopram (40 mg)	97	1,0 / 53,6 / 45,4	keine weiteren Angaben	31,3 (6,4)	k. A.
Placebo	89	0 / 55,1 / 44,9	keine weiteren Angaben	33,1 (6,8)	k. A.
91206					
		<i>0 / 1-3 / 4 / > 4</i>			
Citalopram (10 mg) ^a	131	0 / 73,3 ^b / 1,5 ^b / 25,2 ^b	57 [4; 1200]	27,6 (0,5 ^c)	k. A.
Citalopram (20 mg)	130	0 / 74,6 ^b / 3,8 ^b / 21,5 ^b	62 [4; 2139]	27,2 (0,5 ^c)	k. A.
Citalopram (40 mg)	131	0 / 74,8 ^b / 6,1 ^b / 19,1 ^b	52 [4; 1252]	27,8 (0,5 ^c)	k. A.
Citalopram (60 mg) ^a	129	0 / 77,5 ^b / 1,6 ^b / 20,9 ^b	52 [4; 2035]	27,4 (0,5 ^c)	k. A.
Placebo	129	0 / 75,2 ^b / 3,1 ^b / 21,7 ^b	52 [4; 2192]	27,1 (0,5 ^c)	k. A.
99003					
Citalopram (20 – 40 mg)	160	k. A.	k. A.	29,2 (4,2)	k. A.
Escitalopram (10 – 20 mg) ^a	155	k. A.	k. A.	29,0 (4,3)	k. A.
Placebo	154	k. A.	k. A.	28,7 (4,0)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
99007		0 / > 1			
Citalopram (40 mg)	125	30,4 / 69,6	26 [4; 953] ^d	29,2 (4,5)	20,1 (4,7)
Escitalopram (10 mg) ^a	119	30,3 / 69,7	32 [4; 940] ^d	28,0 (4,9)	18,8 (4,7)
Escitalopram (20 mg) ^a	125	27,2 / 72,8	26 [2; 1245] ^d	28,9 (4,6)	20,2 (4,3)
Placebo	122	30,3 / 69,7	26 [1; 648] ^d	29,5 (5,0)	20,3 (4,3)
99008		0 / > 1			
Citalopram (20 – 40 mg)	123	39,8 / 60,2	50 [6; 2160] ^d	28,3 (5,0)	19,7 (4,0)
Escitalopram (10 – 20 mg) ^a	125	40,0 / 60,0	47 [3; 1766] ^d	28,7 (4,3)	19,4 (4,2)
Placebo	127	36,2 / 63,8	45 [4; 2204] ^d	28,8 (5,0)	19,5 (4,0)
29060/785					
Citalopram (20 mg)	105	k. A.	k. A.	31,4 (0,5 ^c)	k. A.
Citalopram (40 mg)	97	k. A.	k. A.	31,0 (0,5 ^c)	k. A.
Paroxetin (12,5 mg) ^a	94	k. A.	k. A.	31,7 (0,5 ^c)	k. A.
Paroxetin (25 mg) ^a	98	k. A.	k. A.	31,4 (0,5 ^c)	k. A.
Placebo	102	k. A.	k. A.	31,7 (0,5 ^c)	k. A.
a: Arm für die Bewertung nicht relevant b: Prozentangaben selbst berechnet c: Standardfehler d: Angaben im Studienbericht nach Monaten, Wochen selbst berechnet HAM-D17: Hamilton Depression Scale (17 Fragen); k. A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MDE: Major Depression Episode; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung					

Anhang B – Tabellen der ausgeschlossenen Studien**B.1 – Charakterisierung der ausgeschlossenen Studien**

Tabelle 17: Ausgeschlossene RCT – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Vortioxetin			
303	ja	nein ^b	ja ^b
304	ja	nein ^b	ja ^b
Studien mit Citalopram			
Fraguas 2009	nein	nein	ja
97205	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: in Zusammenarbeit mit H. Lundbeck A/S			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Tabelle 18: Charakterisierung der ausgeschlossenen RCT mit Vortioxetin – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
303	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 75$ Jahre), MDE (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 30	VOR 5 mg/Tag (N = 300) Placebo (N = 300)	Screening: 10 Tage Behandlung: 6 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	47 Studienzentren in USA 04/2008 – 11/2008	primär: Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes nach Woche 6 und Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes sequenziell nach jeder Woche sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
304	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ($\geq 18 - \leq 75$ Jahre), MDE (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 3 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 22	VOR 2,5 mg/Tag (N = 153) VOR 5 mg/Tag (N = 153) Placebo (N = 153) Duloxetin 60 mg/Tag (N = 152)	Screening: 10 Tage Behandlung: 8 Wochen Beobachtung: 4 Wochen (inkl. 1 Woche Ausschleichphase) oder Übergang in offene Extensionsstudie mit VOR	47 Studienzentren in USA 04/2008 – 12/2008	primär: Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision; HAM-D24: Hamilton Depression Scale (24 Fragen); MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDE: Episode einer Major Depression; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VOR: Vortioxetin; vs.: versus</p>						

Tabelle 19: Charakterisierung der ausgeschlossenen RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Fraguas 2009	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (> 65 Jahre), Herzinsuffizienz, MDD (gemäß DSM-IV), Beginn der MDD nach Beginn der kardialen Symptomatik, HAM-D31-Gesamtwert ≥ 18	CIT 20 – 40 mg (N = 19) Placebo (N = 18)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 8 Wochen	Brasilien 1999 – 2002	primär: > 50 % Reduktion des HAM-D17-Gesamtwertes in Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
97205	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 75 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV), HAM-D24-Gesamtwert ≥ 20 , HAM-D-Wert der Fragen 1 oder 7 ≥ 2 , Dauer aktuelle MDE ≥ 4 Wochen)	CIT 10 – 40 mg/Tag (N = 87) Placebo (N = 91)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 8 Wochen	15 Studienzentren in USA 11/1998 – 05/2001	primär: Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes nach Woche 8 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung entsprechend den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>CIT: Citalopram; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; HAM-D: Hamilton Depression Scale (24 beziehungsweise 31 Fragen); MDD: Major Depression; MDE: Episode einer Major Depression; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

B.2 – Charakterisierung der Interventionen in den ausgeschlossenen Studien

Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen – ausgeschlossene RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Intervention	Brückenkompator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
303	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 6: 5 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung gegen Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
304	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VOR 2,5 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 2,5 mg/Tag ▫ Woche 9: Placebo ▪ VOR 5 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 5 mg/Tag ▫ Woche 9: Placebo ▪ Duloxetine 60 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 8: 60 mg/Tag ▫ Woche 9: 30 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Arzneimittel insbesondere Antidepressiva abhängig vom Wirkstoff innerhalb von 2 oder mehr Wochen vor Studieneinschluss ▫ Jede Behandlung gegen Depression zusätzlich zur Studienmedikation (inkl. MAOI und RIMA) während der Studie ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie beim Studieneinschluss oder Vorhaben, während der Studie eine Psychotherapie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss
inkl.: inklusive; MAOI: Monoaminoxidaseinhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RIMA: reversibler Monoaminoxidase-A Inhibitor; VOR: Vortioxetin; vs.: versus			

Tabelle 21: Charakterisierung der Interventionen – ausgeschlossene RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Intervention	Brückenkomparator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
Fraguas 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 5 mg 1-mal/Tag, oral ▫ Woche 1 – 2: 20 mg/Tag ▫ Woche 3 – 8: 40 mg/Tag (wenn toleriert und HAM-D31 \geq 8) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel ▫ Run-in: Abstellung aller psychotropen Medikamente Ausnahme: Zolpidem 5mg/Tag ▫ Begleitbehandlung: k. A. ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren ▫ keine Psychotherapie
97205	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 10 – 40 mg 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel ▫ k. A. ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren ▫ k. A.

CIT: Citalopram; HAM-D31: Hamilton Depression Scale (31 Fragen); k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

B.3 – Patientencharakteristika in den ausgeschlossenen Studien

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – ausgeschlossene RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studienabbrecher n (%)
303						
Vortioxetin (5 mg)	300	43 (13)	62 / 38	69,7 ^a / 30,3	0 / 100 / 0	55 (18,3) ^b
Placebo	300	42 (13)	55 / 45	72,0 ^a / 28,0	0 / 100 / 0	62 (20,7) ^b
304						
Vortioxetin (2,5 mg)	153	43 (13)	64 / 36	73,2 ^c / 26,8	0 / 100 / 0	50 (32,7) ^b
Vortioxetin (5 mg)	153	43 (14)	69 / 31	70,6 ^c / 28,1	0 / 100 / 0	31 (20,3) ^b
Duloxetin (60 mg)	152	43 (14)	60 / 40	73,0 ^c / 26,3	0 / 100 / 0	40 (26,3) ^b
Placebo	153	43 (14)	61 / 39	79,1 ^c / 20,9	0 / 100 / 0	31 (20,3) ^b

a: Weiße
b: Therapieabbrecher
c: Kaukasier oder Weiße, inklusive Hispanier
k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – ausgeschlossene RCT mit Vortioxetin, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N ^a	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D24 ^b zu Studienbeginn MW (SD)
303					
Vortioxetin (5 mg)	300	19,7 / 52,8 / 19,1 / 8,4	24 [12; 999]	34,1 (3,4)	32,7 (5,4)
Placebo	300	16,8 / 54,7 / 19,8 / 8,7	24 [12; 936]	34,0 (3,4)	32,2 (5,5)
304					
Vortioxetin (2,5 mg)	153	21,1 ^c / 57,2 ^c / 11,8 ^c / 9,9 ^c	24 [12; 988]	29,8 (4,6)	29,8 (5,4)
Vortioxetin (5 mg)	153	16,7 ^c / 63,5 ^c / 10,9 ^c / 9,0 ^c	24 [12; 999]	30,1 (4,5)	29,8 (5,6)
Duloxetine (60 mg)	152	21,1 ^c / 53,3 ^c / 12,5 ^c / 13,2 ^c	26 [12; 780]	29,4 (4,3)	28,7 (5,1)
Placebo	153	20,3 ^c / 58,8 ^c / 16,3 ^c / 4,6 ^c	28 [12; 357]	30,0 (4,4)	29,5 (6,1)
<p>a: Anzahl der ausgewerteten Patienten kann für einzelne Kategorien in einem nicht relevantem Umfang abweichen b: Da der HAM-D17 in diesen Studien nicht erhoben wurde, wurden die Daten des HAM-D24 dargestellt. c: Prozentangaben selbst berechnet</p> <p>HAM-D: Hamilton Depression Scale (17 beziehungsweise 24 Fragen); MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MDE: Major Depression Episode; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>					

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – ausgeschlossene RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studien- abbrecher n (%)
Fraguas 2009						
Citalopram (20 – 40 mg)	19	74 (6)	47 / 53	78,9 ^a / 21,1	0 / 0 / 100	3 (16) ^b
Placebo	18	73 (5)	56 / 44	77,8 ^a / 22,2	0 / 0 / 100	7 (39) ^b
97205						
Citalopram (10 – 40 mg)	87	80 (4)	54 / 46	94,3 / 5,7	0 / 100 / 0	21 (24,1)
Placebo	91	79 (5)	63 / 37	92,3 / 7,7	0 / 100 / 0	12 (13,2)
a: Weiße						
b: Prozentangaben selbst berechnet						
k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus						

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – ausgeschlossene RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
Fraguas 2009					
Citalopram (20 – 40 mg)	19	k. A.	k. A.	21,9 (5,6)	15,4 (3,2)
Placebo	18	k. A.	k. A.	20,1 (4,6)	17,3 (2,9)
97205					
Citalopram (10 – 40 mg)	87	k. A.	71 ^a [k. A.]	24,4 (5,9)	k. A.
Placebo	91	k. A.	49 ^a [k. A.]	25,0 (5,9)	k. A.
a: Angaben im Dossier und in der Publikation in Monaten, Wochen selbst berechnet HAM-D17: Hamilton Depression Scale (17 Fragen); k. A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; MDE: Major Depression Episode; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;					

Anhang C – Tabellen der zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien

C.1 – Charakterisierung der zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien

Tabelle 26: Charakterisierung der zusätzlichen potenziell relevanten RCT mit Citalopram – indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Brown 2005	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 – 65 Jahre), Asthma unter medikamentöser Behandlung, MDD (gemäß DSM-IV-TR) und Bestätigung mittels MINI, HRS-D17-Gesamtwert ≥ 17	Zahl der Patienten in der ITT-Population: CIT 20 – 60 mg/Tag (N = 41) ^b Placebo (N = 41)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: k. A.	USA k. A.	primär: Änderung des HRS-D17-Gesamtwertes nach Woche 12 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
CREATE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre), stabile koronare Herzkrankheit, MDE (gemäß DSM-IV) mit einer Dauer von ≥ 1 Monat, HAM-D24-Gesamtwert ≥ 20	IPT + KM + CIT 20 – 40 mg/Tag (N = 67) ^c IPT + KM + Placebo (N = 75) ^c KM + CIT 20 – 40 mg/Tag (N = 75) KM + Placebo (N = 67)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: k. A.	9 Zentren in Kanada 05/2002 – 03/2006	primär: Änderung des HAM-D24-Gesamtwertes nach Woche 12 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
Mathews 2015	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 – ≤ 70 Jahre), MDD (gemäß DSM-IV-TR), Dauer aktuelle MDE ≥ 2 Monate – ≤ 12 Monate, MADRS-Gesamtwert ≥ 26	CIT 40 mg/Tag (N = 289) Vilazodon 20 mg/Tag (N = 292) ^d Vilazodon 40 mg/Tag (N = 291) ^d Placebo (N = 290)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: 10 Wochen Beobachtung: 1 Woche Ausschleichphase	54 Zentren in den USA 12/2011 – 06/2013	primär: Änderung des MADRS-Gesamtwertes nach Woche 10 sekundär: Symptomatik, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten verfügbaren Endpunkten.</p> <p>b: 60 mg/Tag Citalopram wurden erst nach 8 Wochen verabreicht. Es liegen Auswertungen mit 40 mg/Tag Citalopram bis zu diesem Zeitpunkt vor.</p> <p>c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant, da die IPT im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht erbringbar ist.</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>CIT: Citalopram; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision; HAM-D / HRS-D: Hamilton Depression Scale (17 beziehungsweise 24 Fragen); IPT: interpersonelle Psychotherapie; ITT: intention to treat; KM: klinisches Management; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major Depression; MDE: Episode einer Major Depression; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

C.2 – Charakterisierung der Interventionen in den zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien

Tabelle 27: Charakterisierung der Interventionen – zusätzliche potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie	Vergleichstherapie	Brückenkompparator	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
Brown 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ zu Woche 4 Dosiserhöhung auf 40 mg/Tag, wenn < 30 % Abnahme im HRS-D17 ▫ zu Woche 8 Dosiserhöhung auf 60 mg/Tag, wenn der HRS-D17.Gesamtwert nicht um ≥ 40 % abgenommen hat^a 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ k. A. ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ k. A.
CREATE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 20-40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 6: 20 mg/Tag ▫ ab Woche 6: 40 mg/Tag (wenn toleriert und HAM-D24 > 8) + klinisches Management^b und Randomisierung in die Arme mit oder ohne IPT^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral + klinisches Management^b und Randomisierung in die Arme mit oder ohne IPT^c 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ausschlusskriterien:^d <ul style="list-style-type: none"> - Antidepressiva - Lithium - Antikonvulsiva ▫ Neuverordnung oder Dosisänderung von Benzodiazipinen ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie vor Studienbeginn
Mathews 2015	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CIT 40 mg 1-mal/Tag, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1 – 2: Titration von 20 auf 40 mg/Tag ▫ Woche 3 – 10: 40 mg/Tag ▪ Vilazodon 20 mg/Tag, orale <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2 – 10: 20 mg/Tag ▪ Viladozon 40 mg/Tag, oral^e <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ Woche 2: 20 mg/Tag ▫ Woche 3 – 10: 40 mg/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo 1-mal/Tag, oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arzneimittel: <ul style="list-style-type: none"> ▫ psychoaktive Medikamente ▫ Begleitbehandlung mit verbotenen Medikamenten (Ausnahme: Eszopiclon, Zopiclon, Zaleplon und Zolpidem) ▪ Nichtmedikamentöse Verfahren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Psychotherapie: k. A.

a: 60 mg/Tag Citalopram wurden erst nach 8 Wochen verabreicht. Es liegen Auswertungen mit 40 mg/Tag Citalopram bis zu diesem Zeitpunkt vor.

b: umfasst wöchentliche Sitzungen zur Beurteilung des Verlaufs der Symptomatik der Depression und der Erhebung von unerwünschten Ereignissen.

c: Die IPT ist im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht erbringbar.

d: Aus den Angaben in den Publikationen geht nicht hervor, ob diese Arzneimittel auch während der Studie verboten waren

e: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant.

CIT: Citalopram; HAM-D / HRS-D: Hamilton rating scale for depression (17 beziehungsweise 24 Fragen); IPT: interpersonelle Psychotherapie; k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

C.3 – Patientencharakteristika in den zusätzlichen durch die Überprüfung des Studienpools identifizierten potenziell relevanten Studien

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulationen, Demografie – zusätzliche potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Herkunft Kaukasier / Andere %	Herkunft Europa / USA / Andere %	Studien- abbrecher n (%)
Brown 2005						
Citalopram (20 – 60 mg) ^a	41	40 (11)	81 / 19	4,9 / 95,1 ^b	k. A.	k. A. ^c
Placebo	41	43 (10)	81 / 19	12,2 / 87,8 ^b	k. A.	k. A. ^c
CREATE						
Citalopram (10 – 40 mg) + IPT + klinisches Management ^d	67	59 (10)	39 / 61 ^b	k. A.	0 / 100 ^e / 0	1 (1,5) ^{b,f}
Placebo + IPT + klinisches Management ^d	75	59 (9)	24 / 76 ^b	k. A.	0 / 100 ^e / 0	8 (10,7) ^{b,f}
Citalopram (10 – 40 mg) + klinisches Management	75	57 (8)	9 / 91 ^b	k. A.	0 / 100 ^e / 0	3 (4,0) ^{b,f}
Placebo + klinisches Management	67	57 (9)	28 / 72 ^b	k. A.	0 / 100 ^e / 0	6 (9,0) ^{b,f}
Mathews 2015						
Citalopram (40 mg)	289	43 (13)	59 / 41 ^b	65,2 ^h / 34,8 ^b	0 / 100 / 0	82 (29,1)
Vilazodone (20 mg) ^g	292	42 (13)	58 / 42 ^b	71,2 ^h / 28,8 ^b	0 / 100 / 0	89 (30,9)
Vilazodone (40 mg) ^g	291	41 (13)	57 / 43 ^b	70,4 ^h / 29,6 ^b	0 / 100 / 0	98 (34,1)
Placebo	290	42 (13)	56 / 44 ^b	70,1 ^h / 29,9 ^b	0 / 100 / 0	71 (25,3)
<p>a: 60 mg/Tag Citalopram wurden erst nach 8 Wochen verabreicht. Es liegen Auswertungen mit 40 mg/Tag Citalopram bis zu diesem Zeitpunkt vor.</p> <p>b: Prozentangaben selbst berechnet</p> <p>c: Insgesamt haben offenbar 39 Patienten die Studie bzw. Therapie abgebrochen. Die Anzahl der Studienabbrecher in den Behandlungsarmen ist nicht beschrieben worden.</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant, da die IPT im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht erbringbar ist.</p> <p>e: nur Kanadier</p> <p>f: Therapieabbrecher</p> <p>g: Arm für die Bewertung nicht relevant</p> <p>h: Weiße</p> <p>IPT: interpersonelle Psychotherapie; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>						

Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulationen, Krankheitscharakteristika – zusätzliche potenziell relevante RCT mit Citalopram, indirekter Vergleich: Vortioxetin vs. Citalopram

Studie Gruppe	N	Anzahl früherer MDE 0 / 1-3 / 4-6 / > 6 %	Dauer der aktuellen MDE [Wochen] Median [Min; Max]	MADRS zu Studienbeginn MW (SD)	HAM-D17 zu Studienbeginn MW (SD)
Brown 2005					
Citalopram (20 – 60 mg) ^a	41	k. A.	k. A.	k. A.	24,0 (k. A.)
Placebo	41	k. A.	k. A.	k. A.	23,4 (k. A.)
CREATE					
Citalopram (10 – 40 mg) + IPT + klinisches Management ^b	67	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + IPT + klinisches Management ^b	75	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Citalopram (10 – 40 mg) + klinisches Management	75	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + klinisches Management	67	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mathews 2015					
Citalopram (40 mg)	289	k. A.	26,4 ^d (k. A.)	31,1 (0,3 ^e)	k. A.
Vilazodone (20 mg) ^c	292	k. A.	24,0 ^d (k. A.)	31,0 (0,3 ^e)	k. A.
Vilazodone (40 mg) ^c	291	k. A.	25,2 ^d (k. A.)	30,8 (0,3 ^e)	k. A.
Placebo	290	k. A.	25,6 ^d (k. A.)	31,3 (0,3 ^e)	k. A.
<p>a: 60 mg/Tag Citalopram wurden erst nach 8 Wochen verabreicht. Es liegen Auswertungen mit 40 mg/Tag Citalopram bis zu diesem Zeitpunkt vor. b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant, da die IPT im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung nicht erbringbar ist. c: Arm für die Bewertung nicht relevant d: Angaben in der Publikation nach Monaten, Wochen selbst berechnet e: Standardfehler</p> <p>HAM-D17: Hamilton Depression Scale (17 Fragen); IPT: Interpersonelle Psychotherapie; k. A.: keine Angaben; MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; Max: Maximum; Min: Minimum; min.: Minuten; MDE: Major Depression Episode; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. ausgewerteter) Patienten; n: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>					

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Bschor, Tom	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

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?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, 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?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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?