

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Vortioxetin (Brintellix®)*

Lundbeck GmbH

**Modul 3 B**

*Behandlung von Episoden einer Major  
Depression bei Erwachsenen mit Vorbehandlung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	23
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	23
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	25
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	72
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Wirkstoffe für die Behandlung der Depression .....	18
Tabelle 3-2: Haupt- und Zusatzsymptome der Major Depression gemäß ICD-10-GM .....	26
Tabelle 3-3: Klassifikation der Major Depression gemäß ICD-10-GM Klassifizierung .....	27
Tabelle 3-4: Klassifikation der Major Depression gemäß DSM-IV-TR Klassifizierung .....	29
Tabelle 3-5: Schweregradeinteilung für den MADRS nach DGPPN (2012).....	30
Tabelle 3-6: Bezeichnungen für mögliche Veränderungen der Symptome .....	34
Tabelle 3-7: Jahresprävalenz (in %) der Major Depression mit mittelgradiger und schwerer Episode in Deutschland .....	42
Tabelle 3-8: Patientenzahl Major Depression mit mittelgradiger und schwerer Episode .....	42
Tabelle 3-9: Patientenzahl mit ambulanter Antidepressiva Behandlung der mittelgradigen und schweren Major Depression in Deutschland .....	44
Tabelle 3-10: Jahresinzidenz der Major Depression bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen und schweren Episode in Deutschland .....	45
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin .....	47
Tabelle 3-12: Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin in Deutschland und GKV .....	49
Tabelle 3-13: Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin nach Schweregrad in Deutschland und GKV .....	51
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	52
Tabelle 3-15: Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz .....	55
Tabelle 3-16: Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche .....	55
Tabelle 3-17: Ausschluss von Studien aus Literatur- und Freihandrecherche (Schritt 1) .....	57
Tabelle 3-18: Ausschluss von Studien aus Literatur- und Freihandrecherche (Schritt 2) .....	58
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-20: Behandlungszeitraum bei Vortioxetin und Agomelatin .....	70
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient (DoT) pro Jahr bei Major Depression (mittelgradig, schwer) .....	70
Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	76
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	77
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	79
Tabelle 3-28: Raten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie bei Nicht-Erreichen des Endpunkts Remission (in %) nach IQWiG 2012 und 2013 .....	80
Tabelle 3-29: Zusatznutzen im Endpunkt Remission von Vortioxetin vs. Agomelatin.....	81
Tabelle 3-30: Zusätzliche Patientenfälle und GKV-Kosten bei Agomelatin-Behandlung in 184 Behandlungstagen .....	82
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten (nur Arzneimittel ohne zusätzliche GKV-Leistungen aufgrund therapeutischer Unterlegenheit von <sup>®</sup> Agomelatin für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	83
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten (Arzneimittel plus zusätzlicher GKV-Jahrestherapiekosten aufgrund therapeutischer Unterlegenheit von Agomelatin für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	85
Tabelle 3-33: GKV-Kosten von Vortioxetin vs. Agomelatin bzw. Citalopram.....	86
Tabelle 3-34: DDD-Prognose für Antidepressiva für 2015 bis 2017.....	89
Tabelle 3-35: Prognose des Versorgungsanteils (in %) für Vortioxetin anhand DDD-Anteil der letzten drei Antidepressiva-Einführungen in ersten drei Jahren .....	90
Tabelle 3-36: Prognose für DDD-Entwicklung und Versorgungsanteil für Vortioxetin in 2015 bis 2017 .....	91
Tabelle 3-37: Prognose zu GKV-Jahrestherapiekosten für Vortioxetin in 2015 bis 2017.....	93
Tabelle 3-38: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken („ <i>Safety Specification Summary</i> “).....	113
Tabelle 3-39: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary Risk Minimization Measures) (Lundbeck 2013).....	114

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Flow-Chart der systematischen Literaturrecherche .....	56
Abbildung 3-2: Flow-Chart der Freihandrecherche zur Prävalenz .....	56
Abbildung 3-3: DDD-Trend für Antidepressiva (N06A) für 2015 bis 2017 in der ambulanten GKV-Versorgung .....	89

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT	5-Hydroxytryptamin
A/S	Aktiengesellschaft
ACP	American College of Physicians
AGO	Agomelatin
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
APA	American Psychiatric Association
ASEX	Arizona Sexual Experience Scale
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (Code)
AUC	Area Under Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BDK	Bundesdirektorenkonferenz- Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie
BGS	Bundesgesundheitsurvey
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMV-Ä	Bundemantelvertrag-Ärzte
BPtK	Bundespsychotherapeutenkammer
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BUP	Bupropion
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Human Medicine Products
CIT	Citalopram
CPA	Canadian Psychiatric Association
CTF	Canadian Task Force
CYP	Cytochrom-P
d.h.	das heißt

DAK	Deutsche Angestellten Krankenkasse
DDD	Defined Daily Dose
Def.	Definition
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DEPRES	Depression Research in European Society
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
DGPM	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGPs	Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DoT	Days on Therapy
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fivth Edition
DUL	Duloxetine
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKT	Elektrokrampftherapie
EKV	Ersatzkassenvertrag
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
ESEMeD	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
et al.	und andere
EU	Europäische Union
ff.	fortfolgend
g	Gramm
GAD	Generalisierte Angststörung

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GEK	Gmünder Ersatzkasse
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
HAPI	Hausärztlich tätige Allgemeinmediziner, Praktiker und Internisten
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision German Modification
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayern
MADRS	Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala
MAO	Monoaminoxidase
M-CIDI	Münchener Composite International Diagnostic Interview
MDD	Major Depressive Disorder
MDE	majore depressive Episode
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
Mio.	Million
ml	Milliliter
Mrd.	Milliarde
MW	Mittelwert



N	Anzahl
n.z.	nicht zutreffend
NaSSA	noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
NCS-R	National Comorbidity Survey Replication
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	Odds Ratio
PASS	Nicht-interventionelle post-Zulassungs-Sicherheitsstudie
PHQ	Patient Health Questionnaire
PKV	Private Krankenversicherung
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Psychotherapie
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RR	Risk Ratio
rTMS	transkranielle Magnetstimulation
s.u.	siehe unten
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SIADH	Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion
SNRI	Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TESD	Therapiebedingte sexuelle Dysfunktion
TK	Techniker Krankenkasse
Tsd.	Tausend
TU	Technische Universität

TZA	Trizyklische Antidepressiva
u.a.	unter anderem
US	United States
v.s.	versus
VerfO	Verfahrensordnung
VNS	Vagus-Nerv-Stimulation
VTX	Vortioxetin
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
µg	Mikrogramm

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Brintellix<sup>®</sup> (Wirkstoff Vortioxetin) wurde am 18. Dezember 2013 von der Europäischen Kommission zugelassen. Gemäß der Fachinformation ist Brintellix<sup>®</sup> in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015: 1):

Brintellix<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

Aus Sicht von Lundbeck ergibt die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß den rechtlichen Vorgaben (AM-NutzenV, Stand 27. März 2014, (BMG 2014)) und den Kriterien des G-BA (VerfO, Stand 19. November 2014 (GBA 2014c)), dass mehrere Wirkstoffe gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie im deutschen Versorgungskontext bestimmt werden müssen (s. Erläuterungen in Abschnitt 3.1.2). Der Wirkstoff Agomelatin (ATC N06AX22) gehört u.a. zur Gruppe der Wirkstoffe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden müssen.

Das Anwendungsgebiet von Brintellix<sup>®</sup> umfasst zwei Zielpopulationen, die entsprechend in den Modulen A und B dargestellt werden:

- Modul A: Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. die bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben (ohne Vorbehandlung).
- Modul B: Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“; mit Vorbehandlung).

Für die zweitgenannte Patientenpopulation liegt als Zulassungsstudie für Vortioxetin eine direkte Vergleichsstudie gegen Agomelatin vor. Da für den Nachweis des Zusatznutzens vorrangig direkte Vergleichsstudien herangezogen werden sollen, wird der Zusatznutzen von Vortioxetin in dieser Patientenpopulation gegenüber Agomelatin belegt. Dies ergibt sich unmittelbar aus den rechtlichen Vorgaben: Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 VerfO G-BA (VerfO, Stand 19. November 2014 (GBA 2014c)) ist der Nachweis des Zusatznutzens vorrangig durch direkte Vergleichsstudien zu erbringen. Das bedeutet, dass direkte Vergleiche stets indirekten Vergleichen vorzuziehen sind, solange das direkt in Vergleich genommene Arzneimittel grundsätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Auf den Verordnungsanteil dieses Arzneimittels kommt es gerade nicht an, sondern einzig auf das Vorliegen einer direkten Vergleichsstudie. Eine solche direkte Studie liegt Lundbeck für Vortioxetin gegenüber Agomelatin vor. Es handelt sich bei dieser Studie zudem um eine

Zulassungsstudie, die nach § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV (AM-NutzenV, Stand 27. März 2014, (BMG 2014)) grundsätzlich der Nutzenbewertung zugrunde zu legen sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat hingegen ausschließlich die Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da ein „leichter Trend“ für eine Empfehlung in den Leitlinien bestünde (GBA 2013a: 4). Zu diesem Ergebnis kam der G-BA erneut im Jahr 2014 (GBA 2014a). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26. Juli 2013 stellt der G-BA dar, „dass der Komparator aus der Gruppe der SSRI ausgewählt werden kann“ (GBA 2013a: 5). Daher kann der Wirkstoff Citalopram (ATC N06AB04) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation gewählt werden, deren Episode einer Major Depression ohne Vorbehandlung therapiert wurde; die Angaben zu der aus Sicht des G-BA zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in den entsprechenden Abschnitten in Modul 3A aufgeführt.

Den Empfehlungen des G-BA folgend (GBA 2014a: 9), wird der Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram in eigenständigen Modulen 3A und 4A und gegenüber Agomelatin in den eigenständigen Modulen 3B und 4B belegt (GBA 2014d: 1).

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Insgesamt fanden zwei Beratungsgespräche statt, die als „Beratungsanforderung 2013-B-023“ und „Beratungsanforderung 2014-B-013“ bezeichnet werden.

Lundbeck hat mit einem Antrag vom 02. Mai 2013 ein erstes Beratungsgespräch beim G-BA beantragt (Lundbeck 2013a). Dieser Vorgang wurde vom G-BA als „Beratungsanforderung 2013-B-023“ bezeichnet, das Beratungsgespräch fand am 27. Juni 2013 statt. Im Nachgang zum Beratungsgespräch hat der G-BA am 02. Juli 2013 eine Niederschrift inkl. Anlagen erstellt (GBA 2013b), die von Lundbeck in einem Schreiben vom 23. Juli 2013 kommentiert wurde (Lundbeck 2013b). Der G-BA hat daraufhin eine finale Niederschrift am 26. Juli 2013 erstellt (GBA 2013a). Im Schriftsatz des G-BA vom 26. September 2013 wurde Lundbeck über Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert (GBA 2013c). Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt gewählt (GBA 2013c: 2):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vortioxetin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen wird aufgrund des Schweregrades gewählt.

Arzneimitteltherapie:

- 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.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26. Juli 2013 stellt der G-BA da, „dass der Komparator aus der Gruppe der SSRI ausgewählt werden kann“ (GBA 2013a: 5). Der Wirkstoff Citalopram (ATC N06AB04) aus der Gruppe der SSRI wurde daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für Vortioxetin in der Behandlung von Erwachsenen mit Episoden einer Major Depression bestimmt, deren Episode einer Major Depression ohne Vorbehandlung therapiert wurde.

Am 14. Februar 2014 hat Lundbeck eine weitere Beratungsanforderung beim G-BA eingereicht (Lundbeck 2014a). Nach Überzeugung von Lundbeck muss die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin um weitere Wirkstoffe ergänzt werden (u.a. Agomelatin), da die durch das Dritte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften veränderten gesetzlichen Vorgaben und die entsprechend angepassten Kriterien aus § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA eine Beschränkung der Auswahl auf SSRI nicht zulassen. Diese Beratungsanforderung wurde vom G-BA als „Beratungsanforderung 2014-B-013“ bezeichnet. Das Beratungsgespräch fand am 10. April 2014 statt. Im Nachgang zum Beratungsgespräch hat der G-BA am 14. April 2014 eine Niederschrift inkl. Anlagen erstellt (GBA 2014b), die von Lundbeck in einem Schreiben vom 25. April 2014 kommentiert wurde (Lundbeck 2014b). Der G-BA hat daraufhin eine finale Niederschrift am 07. Mai 2014 erstellt (GBA 2014a). Trotz der geänderten rechtlichen Bedingungen kommt der G-BA erneut zum Ergebnis, dass ein „leichter Trend“ ausreichend sei um alleinig SSRI als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. An der Auswahl der Therapie in Abhängigkeit des Schweregrades - wie oben dargestellt - hält der G-BA fest (GBA 2014a).

Der G-BA führt in der finalen Niederschrift vom 07. Mai 2014 ergänzend aus, dass aus Sicht des Herstellers der Zusatznutzen auch gegen weitere Therapien im Dossier dargestellt werden kann (s.u.) (GBA 2014a).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wie bereits oben ausgeführt ist Lundbeck der Überzeugung, dass eine Begrenzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich auf SSRI nicht zulässig ist. Unter Anwendung der geltenden rechtlichen Vorgaben (AM-NutzenV (BMG 2014)) sowie der Kriterien des G-BA (VerfO (GBA 2014c)) müssen neben den SSRI weitere Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie für den deutschen Versorgungskontext bestimmt werden. Der Wirkstoff Agomelatin (ATC N06AX22) gehört u.a. zu dieser Gruppe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden müssen. Aufgrund der vorliegenden Evidenz (direkte Vergleichsstudie als Zulassungsstudie) muss der Zusatznutzen von Vortioxetin bei Patienten, die trotz medikamentöser Vorbehandlung der akuten Episode der Major Depression auf ein anderes Antidepressivum umgestellt werden müssen, gegenüber Agomelatin dargestellt werden.

#### Zusammenfassung der Begründung:

- Der G-BA sieht selber lediglich einen „leichten Trend“ für SSRI als Mittel der ersten Wahl. Ein leichter Trend als Qualitätsmaß zur Auswahl von Wirkstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie ist jedoch nicht ausreichend.
- Das IQWiG hat bei der Bearbeitung des G-BA Auftrags zur Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva mehrere Einzelwirkstoffe und Wirkstoffgruppen mit Relevanz für das Versorgungsgeschehen in Deutschland identifiziert und als relevante Komparatoren im Indikationsgebiet bestätigt.
- Die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression beschreibt den Versorgungskontext in Deutschland. Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe werden benannt ohne jedoch Mittel der ersten Wahl zu bestimmen. Die Nationale Versorgungsleitlinie bestätigt, dass es in Deutschland keine Mittel der ersten Wahl gibt.
- Wird die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin bestimmt, werden mehrere Wirkstoffe gleichermaßen als zweckmäßig für den deutschen Versorgungskontext identifiziert. Hierzu zählt auch der Wirkstoff Agomelatin (ATC N06AX22).



### Ausführliche Begründung: Rechtlicher Hintergrund

Die am 13. August 2013 in Kraft getretene Anpassung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV (BMG 2014)) führt dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin zu bestimmen ist. Dadurch wird zugleich verdeutlicht, dass alle verfügbaren Evidenzen berücksichtigt werden sollen.

Sind demnach mehrere Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßig, müssen diese zwingend nach dem Willen des Gesetzgebers als Vergleichstherapie ausgewählt werden. Der Zusatznutzen kann nun gegenüber der Vergleichstherapie dokumentiert werden, die mit der bestverfügbaren Evidenz belegt ist: „Sind aus medizinischen und Evidenzgesichtspunkten mehrere Therapien gleichermaßen als Therapiestandard anzusehen, ist es sachgerecht, den Zusatznutzen gegenüber derjenigen Vergleichstherapie nachzuweisen, gegenüber der der Zusatznutzen aufgrund der vorhandenen Evidenz am besten belegt ist.“ (Bundestag 2013: 34)

Für den Gesetzgeber ist darüber hinaus von großer Bedeutung, welche Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu anderen Wirkstoffen vorliegt. Gibt es direkte Vergleichsstudien, sollen auch diese Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden, wenn sie zum Therapiestandard zählen. Auch der G-BA führt in der VerFO aus, dass der Nachweis des Zusatznutzens vorrangig unter Verwendung von direkten Vergleichsstudien erfolgen soll: „Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 durchgeführt wurden. Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine Aussagen über den Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.“ (GBA 2014c: 109)

Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Vortioxetin wurde in einem sehr umfangreichen klinischen Studienprogramm geprüft. Zum Vergleich mit einem Komparator wurde eine direkte randomisierte, doppel-blinde kontrollierte klinische Vergleichsstudie (head-to-head) bei einer repräsentativen Stichprobe depressiver Patienten durchgeführt, die trotz medikamentöser Vorbehandlung der akuten Episode der Major Depression auf ein anderes Antidepressivum umgestellt werden müssen. In dieser 12-wöchigen Vergleichsstudie mit flexibler Dosierung wurde Vortioxetin (10mg oder 20mg pro Tag) mit Agomelatin (25mg oder 50mg pro Tag) verglichen (Lundbeck/Brintellix® 2015: 4; EMA 2014: 115-116). Wegen

des Designs sind die Ergebnisse dieser direkten Vergleichsstudie insbesondere für die Bewertung von Vortioxetin im deutschen Versorgungskontext relevant.

Ausführliche Begründung: Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den vier Kriterien der Verfo

Werden nach der oben beschriebenen Vorgehensweise mehrere Therapieoptionen als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, kann der Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie dokumentiert werden, die mit der bestverfügbaren Evidenz belegt ist. Die Herleitung der entsprechenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgt nach den vier Kriterien der Verfo unter Berücksichtigung der rechtlichen Vorgaben der AM-NutzenV.

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

Brintellix<sup>®</sup> (Wirkstoff: Vortioxetin) wurde am 18. Dezember 2013 von der Europäischen Kommission in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: „Brintellix wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.“ (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015: 1)

Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss sichergestellt sein, dass die betreffenden Wirkstoffe ebenfalls eine Zulassung im Anwendungsgebiet von Vortioxetin haben. Die nachfolgend genannten Einzelwirkstoffe sind folgenden Unterlagen entnommen, die der G-BA im Rahmen der beiden Beratungsgespräche erstellt hat: „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Stand 27. Mai 2013, GBA 2013b; Stand 13. März 2014, GBA 2014b). Die Wirkstoffe sind in Tabelle 3-1 unter Angabe des ATC-Codes aufgelistet.

Tabelle 3-1: Wirkstoffe für die Behandlung der Depression

Wirkstoff	ATC-Code	Nomenklatur
Imipramin	N06AA02	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Clomipramin	N06AA04	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Trimipramin	N06AA06	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Amitriptylin	N06AA09	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Nortriptylin	N06AA10	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Doxepin	N06AA12	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Dosulepin	N06AA16	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Maprotilin	N06AA21	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Amitriptylinoxid	N06AA25	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer
Fluoxetin	N06AB03	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Citalopram	N06AB04	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Paroxetin	N06AB05	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Sertralin	N06AB06	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Fluvoxamin	N06AB08	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Escitalopram	N06AB10	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tranlycypromin	N06AF04	Monoaminoxidasehemmer, nichtselektiv
Moclobemid	N06AG02	Monoaminoxidase-A-Hemmer
Mianserin	N06AX03	Andere Antidepressiva
Trazodon	N06AX05	Andere Antidepressiva
Mirtazapin	N06AX11	Andere Antidepressiva
Bupropion	N06AX12	Andere Antidepressiva
Tianeptin	N06AX14	Andere Antidepressiva
Venlafaxin	N06AX16	Andere Antidepressiva
Reboxetin*	N06AX18	Andere Antidepressiva
Duloxetin	N06AX21	Andere Antidepressiva
Agomelatin	N06AX22	Andere Antidepressiva

\* Der G-BA hat Reboxetin die Erstattungsfähigkeit zu Lasten der GKV entzogen (GBA 2010).

Fazit zu Kriterium 1: Für die Behandlung der Depression sind in Deutschland mehrere Wirkstoffe aus verschiedenen Substanzgruppen zugelassen. Mit Ausnahme des Wirkstoffs Reboxetin sind die im Verkehr-befindlichen Arzneimittel zu Lasten der GKV verordnungsfähig.

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein

In den beiden Beratungsgesprächen vom 27. Juni 2013 und 10. April 2014 sowie den Niederschriften hat der G-BA ausgeführt, dass bestimmte nicht-medikamentöse Therapieverfahren zu Lasten der GKV erbracht werden können (GBA 2013a; GBA 2014a). Diese Verfahren sind in der Psychotherapie-Richtlinie benannt (GBA 2011). Demnach sind die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie, die analytische Psychotherapie und die Verhaltenstherapie Verfahren, die zu Lasten der GKV erbracht werden können (s. Vereinbarungen über die Anwendung von Psychotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung [Psychotherapie-Vereinbarungen], KBV und GKVen BMV-Ä 1998 (KBV und GKV 1998a) sowie KBV und GKVen EKV 1998 (KBV und GKV 1998b)).

Alle erbringbaren nicht-medikamentösen Verfahren müssen zunächst bei der Krankenversicherung des Patienten beantragt werden. Von der Dauer der Bearbeitung und Genehmigung durch die Krankenversicherung sowie des Vorhandenseins eines Therapieplatzes hängt ab, wann nach Antragstellung mit der nicht-medikamentösen Behandlung begonnen werden kann. Dies bedeutet, dass in der ambulanten Versorgung zwischen Diagnosestellung und Beginn einer Psychotherapie in der Regel ein mehrwöchiger zeitlicher Abstand liegt. Für die Akutbehandlung steht daher im Regelfall eine psychotherapeutische Maßnahme nicht zur Verfügung. Für mittelfristige Therapien ist zu berücksichtigen, dass die Patientenpräferenz überwiegend gegen eine Psychotherapie ausgerichtet ist.

Fazit zu Kriterium 2: Zu Lasten der GKV können in Deutschland nicht-medikamentöse Behandlungen erbracht werden. Hierzu zählen ausgewählte psychotherapeutische sowie somatische Verfahren. Zu Lasten der GKV-erbringbare Psychotherapien müssen vorab patientenindividuell auf Antrag von der jeweiligen Krankenversicherung genehmigt werden. Die Behandlungen können erst nach erfolgter Genehmigung sowie dem Vorhandensein eines Therapieplatzes beginnen, so dass sie für die Akutbehandlung im Regelfall daher nicht zur Verfügung stehen.

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Für keine der medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen konnte eine entsprechende Bewertung oder Empfehlung zum patientenrelevanten Nutzen durch den G-BA recherchiert werden. In der Niederschrift zum ersten Beratungsgespräch vom 26. Juli 2013 (GBA 2013a) hat der G-BA dies bestätigt: „Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse hinsichtlich eines patientenrelevanten Nutzens einer Arzneitherapie vor.“ (GBA 2013a: 3-4)

Fazit zu Kriterium 3: Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von nicht-medikamentösen oder medikamentösen Behandlungen vor.

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören

Im Rahmen der beiden Beratungsgespräche vom 27. Juni 2013 und 10. April 2014 hat der G-BA jeweils Leitlinienrecherchen durchgeführt: „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Stand 27. Mai 2013, GBA 2013b; Stand 13. März 2014, GBA 2014b). Aus Sicht des G-BA bestätigt die aktuell durchgeführte Leitlinien- und Evidenzrecherche die Ergebnisse der vorherigen Analyse (GBA 2014a: 3).

Der G-BA hat in den Beratungsgesprächen sowie den Niederschriften dargelegt, dass für die Behandlung depressiver Patienten in Deutschland unterschiedliche nicht-medikamentöse und medikamentöse Behandlungsoptionen angewendet werden. Hierbei erfolgt die Auswahl der geeigneten Therapie patientenindividuell, so dass kein standardisierter Behandlungsplan existiert (GBA 2013a; GBA 2014a). In Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie hat der G-BA klargestellt, dass die Auswahl des Arzneimittels patientenindividuell zu erfolgen hat und keine Standardtherapie existiert (GBA 2013a; GBA 2014a). Als Ergebnis der G-BA-eigenen Leitlinienrecherche kann der G-BA daher maximal einen „leichten Trend“ für die Wirkstoffklasse der SSRI erkennen: „Es besteht anhand der vorliegenden Leitlinien ein leichter Trend für eine Empfehlung für die Wirkstoffklasse der SSRI als Mittel der ersten Wahl.“ (GBA 2013a: 4). Aus Sicht des G-BA ist die Festlegung von ausschließlich SSRI als zweckmäßige Vergleichstherapie weiterhin gültig (GBA 2014a).

Gemäß Kriterium 4 ist jedoch erforderlich, dass die Herleitung von Wirkstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu erfolgen hat. Dies bedeutet, dass die Selektion einzelner Wirkstoffe oder einer Wirkstoffgruppe klinisch-medizinisch robust herzuleiten ist und gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin erfolgen muss. Ein „leichter Trend“ als Qualitätsmaß zur ausschließlichen Wahl einzelner Wirkstoffe oder einer Wirkstoffgruppe als zweckmäßige

Vergleichstherapie ist ungenügend. Der G-BA bestätigt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (GBA 2013a) sogar, dass die SSRI gerade kein allgemein anerkannter Standard im Anwendungsgebiet sind, sondern anhand ganz anderer Kriterien bestimmt wurden: „Darüber hinaus legt die Geschäftsstelle auf Nachfrage des pharmazeutischen Unternehmers dar, warum die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie trotz fehlender nationaler, europäischer und internationaler Empfehlungen für eine bestimmte Wirkstoffgruppe bestimmt wurden.“ (GBA 2013a: 5). Der G-BA beschreibt diese von den Vorgaben der VerfO abweichenden Kriterien mit Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen, Anwendungssicherheit sowie der Notwendigkeit eines ambulanten Therapiemonitorings.

Der G-BA führt in den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen wiederholt aus, dass die Bewertung von Vortioxetin v.a. vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes stattfinden muss (GBA 2013a; GBA 2014a). Dieser deutsche Versorgungskontext bildet sich v.a. in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression ab (DGPPN 2012). Laut der Nationalen Versorgungsleitlinie müssen die vom G-BA erwähnten Kriterien jedoch allgemein bei der Wahl einer individuellen Therapie für depressive Patienten berücksichtigt werden. Diese Kriterien treffen demnach auf alle Wirkstoffe zu: „Patienten reagieren physisch und psychisch unterschiedlich hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung von Antidepressiva, weswegen die individuelle Gewichtung der unerwünschten Wirkungen bei der Stoffauswahl eine Rolle spielt (vgl. Kapitel 3.1.3.3 „Partizipative Entscheidungsfindung“).“ (DGPPN 2012: 100)

Wenn also die zweckmäßige Vergleichstherapie vor allem vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes auszuwählen ist, gibt die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (DGPPN 2012) eine klare Orientierung. Erwähnt werden alle in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen ohne jedoch einzelne Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen als Mittel der ersten Wahl zu benennen. Damit bestätigt die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, dass es in Deutschland keine Mittel der ersten Wahl zur Therapie der Depression gibt.

In Deutschland sind verschiedene Antidepressiva als Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffklassen gleichermaßen anerkannt und relevant für die Behandlung der Patienten, das belegt auch die vom G-BA beim IQWiG beauftragte Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva (IQWiG 2013). In dieser Kosten-Nutzen-Bewertung werden die vom IQWiG vorab bewerteten Einzelwirkstoffe Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin mit anderen, für die Therapie der Depression in Deutschland relevanten Substanzen oder Wirkstoffgruppen verglichen. Eines der Hauptkriterien des IQWiG zur Auswahl der Komparatoren ist die Relevanz für das Versorgungsgeschehen (IQWiG 2013) in Deutschland: „Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, auf Basis der Ergebnisse einer Nutzenbewertung der Prüfsubstanzen Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin eine Kosten-Nutzen-Bewertung für diese Prüfsubstanzen durchzuführen, um daraus eine Empfehlung für einen Erstattungsbetrag abzuleiten. In die Kosten-Nutzen-Bewertung werden die relevanten Komparatoren des Indikationsgebiets (trizyklische Antidepressiva plus Maprotilin, selektive

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Agomelatin, Trazodon) einbezogen.“ (IQWiG 2013: xxxvii)

Auch durch diesen G-BA Auftrag wird bestätigt, dass keine einzelne Wirkstoffgruppe oder ein einzelner Wirkstoff als Mittel der ersten Wahl bezeichnet werden können, sondern diese Bezeichnung für viele Wirkstoffe gilt. Damit sind per se alle in Deutschland zugelassenen und erstattungsfähigen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Substanzen wurden bereits unter Kriterium 1 identifiziert.

Fazit zu Kriterium 4: Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse werden verschiedene Einzelwirkstoffe und Wirkstoffgruppen als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Auswahl ausschließlich der SSRI aufgrund eines „leichten Trends“ ist nach dem Kriterium 4 sowie auch der gesetzlichen Vorgaben nicht möglich. Weitere Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe wie z.B. Agomelatin müssen ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

#### Gesamtfazit

- Die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin soll gemäß den rechtlichen Vorgaben (AM-NutzenV) und den Kriterien des G-BA (VerfO) erfolgen.
- Die Anwendung der rechtlichen Vorgaben und verbindlichen Kriterien belegt, dass es für das deutsche Versorgungssystem keine Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Depression gibt. Daher muss die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Wirkstoffgruppe der SSRI) um weitere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen erweitert werden.
- Wird die zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin bestimmt, werden mehrere Wirkstoffe gleichermaßen als zweckmäßig für den deutschen Versorgungskontext identifiziert. Nach den gesetzlichen Vorgaben müssen diese Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie vom G-BA anerkannt werden.
- Für den Nachweis des Zusatznutzens sollen vorrangig direkte Vergleichsstudien herangezogen werden, deren Design einen Vergleich der untersuchten Wirkstoffe zulassen.
- Als Zulassungsstudie für Vortioxetin liegt eine direkte Vergleichsstudie gegen Agomelatin vor. Agomelatin gehört zur Gruppe der Wirkstoffe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Aus Sicht von Lundbeck ergibt die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass weitere Wirkstoffe u.a. Agomelatin als zweckmäßige Vergleichstherapie herzuleiten sind. Dies ergeben der Schriftverkehr zwischen dem G-BA und Lundbeck und insbesondere die Auswertung der jeweiligen Anlagen im Rahmen der „Beratungsanforderungen 2013-B-023“ sowie „2014-B-013“. Hier sind besonders die „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Stand 27. Mai 2013, GBA 2013b; Stand 13. März 2014, GBA 2014b) sowie die rechtlichen Vorgaben (AM-NutzenV (BMG 2014)), die Kriterien des G-BA (VerfO (GBA 2014c)), die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (DGPPN 2012) sowie die vom G-BA beim IQWiG beauftragte Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva (IQWiG 2013) zu erwähnen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (2014): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). Online im Internet unter <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Bundestag (Deutscher Bundestag) (2013): Drucksache 17/13770.
3. DGPPN (2012): S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung. (4.2.2015).
4. EMA - European Medicines Agency (2013): Brintellix: Assessment report for an initial marketing authorisation application.
5. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2010): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Reboxetin; BAnz Nr. 185 (S. 4059) vom 07.12.2010.
6. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie.



7. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013a): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2013-B-023) vom 26. Juli 2013.
8. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013b): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2013-B-023) vom 02. Juli 2013 inkl. der Anlagen „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Stand 27. Mai 2013“.
9. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013c): Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsanforderung 2013-B-023) vom 26. September 2013.
10. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014b): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2014-B-013) vom 14. April 2014 inkl. der Anlagen „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Stand 13. März 2014“.
11. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014a): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2014-B-013) vom 07. Mai 2014.
12. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014d): Antwortschreiben auf Anfrage zur Dossiererstellung (Beratungsanforderung 2014-B-013) vom 23. Juli 2014.
13. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014c): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Stand 8. Mai 2014. Online im Internet unter [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf).
14. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen.
15. KBV und GKV (Kassenärztliche Bundesvereinigung und Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung) (1998a): Vereinbarung über die Anwendung von Psychotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Psychotherapie-Vereinbarung); Anlage zum Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä). Online im Internet unter [http://www.kbv.de/media/sp/2015\\_01\\_15\\_Psycho\\_Vereinbarung\\_Anlage\\_1\\_BMV.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/2015_01_15_Psycho_Vereinbarung_Anlage_1_BMV.pdf).
16. KBV und GKV (Kassenärztliche Bundesvereinigung und Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung) (1998b): Vereinbarung über die Anwendung von Psychotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Psychotherapie-Vereinbarung); Anlage zum Arzt-/Ersatzkassenvertrag. Online im Internet unter <http://www.kvwl.de/arzt/recht/kbv/ekv/ekv01.pdf>.
17. Lundbeck/Brintellix (2015): Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).

18. Lundbeck GmbH (2013a): Beratungsanforderung nach § 35a SGB V für Brintellix® (Vortioxetin) vom 02. Mai 2013.
19. Lundbeck GmbH (2013b): Änderungsvorschläge zum Protokoll (Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 02. Juli 2013 (Beratungsanforderung 2013-B-023)) vom 23. Juli 2013.
20. Lundbeck GmbH (2014a): Beratungsanforderung nach § 35a SGB V für Brintellix® (Vortioxetin) vom 14. Februar 2014.
21. Lundbeck GmbH (2014b): Änderungsvorschläge zum Protokoll (Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 10. April 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-013)) vom 25. April 2014.

## **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Diagnose und Klassifikation**

Die Major Depression gehört zu den psychischen Erkrankungen und hier zu den affektiven Störungen (DIMDI 2014: 192-193). Affektive Störungen bezeichnen eine Gruppe von Erkrankungen, deren Hauptsymptome durch eine Veränderung der Gemütslage charakterisiert sind (RKI 2010: 7). Hierzu werden im Wesentlichen manische Episoden, bipolare affektive Störungen, depressive Episoden, rezidivierende depressive Störungen und anhaltende affektive Störungen, z. B. die dysthyme Störung, gezählt (DIMDI 2014: 192-194).

Die Diagnose und auch die Schweregradeinteilung einer Major Depression kann unter Berücksichtigung des Klassifikationssystems der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification“ (ICD-10-GM) (G-BA 2011: 13, DIMDI 2014) oder des US-amerikanischen Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition“ (DSM-V)) (APA 2013) erfolgen. Während das DSM-IV-TR das Standardtool zur Erfassung psychischer Störungen in Amerika ist (APA 2013), erfolgt im

deutschen Versorgungsalltag nahezu ausschließlich eine Klassifikation nach ICD-10-GM (DIMDI 2014). Da viele klinische Studien auf eine Klassifikation auf Grundlage des DSM zurückgreifen, werden hier beide Klassifikationsschemata dargestellt. Da die fünfte Auflage des DSM jedoch erst 2013 herausgegeben wurde, fanden die in diesem Dossier zitierten Studien unter Anwendung der Vorgängerversion, des DSM-IV-Text Revision (DSM-IV-TR) (Saß et al. 2003), statt. Daher wird das DSM-IV dargestellt.

Entsprechend des ICD-10-GM wird zwischen Hauptsymptomen und Zusatzsymptomen unterschieden (siehe Tabelle 3-2). Für die Diagnose einer Major Depression müssen mindestens zwei Hauptsymptome vorliegen. Die Anzahl der Zusatzsymptome bestimmt dann den Schweregrad der Major Depression.

- Bei leichten Episoden einer Major Depression liegen mindestens zwei der drei Hauptsymptome und zusätzlich zwei Zusatzsymptome zeitgleich über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vor.
- Bei mittelgradigen Episoden einer Major Depression liegen mindestens zwei der drei Hauptsymptome und zusätzlich mindestens vier Zusatzsymptome zeitgleich über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vor.
- Die Kriterien für eine schwere Episode einer Major Depression sind erfüllt, wenn alle drei Hauptsymptome und mindestens zwei der Zusatzsymptome vorliegen. Dabei kann die Dauer der Symptomatik auch weniger als zwei Wochen betragen (DGPPN 2012: 64).

Tabelle 3-2: Haupt- und Zusatzsymptome der Major Depression gemäß ICD-10-GM

Hauptsymptome	Zusatzsymptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• depressive, gedrückte Stimmung</li> <li>• Interessenverlust und Freudlosigkeit</li> <li>• Verminderung des Antriebs mit leichter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzierte Aufmerksamkeit / Konzentration</li> <li>• reduziertes Selbstwertgefühl / Selbstvertrauen</li> <li>• Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit</li> <li>• negative und pessimistische Zukunftsperspektiven</li> <li>• Erfolgte Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen oder Suizidgedanken</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• reduzierter Appetit</li> </ul>
Quelle: DGPPN 2012: 64	

Die ICD-10-GM unterteilt weiterhin die Major Depression in eine depressive Episode (F32.0-F32.9), die ein erstmaliges Auftreten dieser Störung umschreibt, und eine rezidivierende depressive Störung (ICD-10-Codes F 33.0 - F 33.9), die durch ein mindestens zweimaliges Auftreten depressiver Episoden gekennzeichnet ist (siehe Tabelle 3-2). Die weitere

Unterklassifikation berücksichtigt unter anderem das Vorhandensein von zusätzlichen somatischen oder psychotischen Symptomen (DIMDI 2014, DGPPN 2012: 64).

Tabelle 3-3: Klassifikation der Major Depression gemäß ICD-10-GM Klassifizierung

<b>F32.-</b>	<b>Depressive Episode</b>
F32.0	Leichte depressive Episode
F32.1	Mittelgradige depressive Episode
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F32.8	Sonstige depressive Episoden
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
<b>F33.-</b>	<b>Rezidivierende depressive Störung</b>
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert
F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet

Quelle: DIMDI 2014: 192-193.

Ein Symptom, das bei Patienten mit Major Depression besonders häufig vorkommt, ist kognitive Beeinträchtigung (Gorwood et al. 2008: 733) mit Prävalenzen von etwa 85 % (Conradi/Ormel/de Jonge 2011: 1165) bis 97 % (Gorwood et al. 2008: 733). Kognitionsstörungen sind besonders belastend, da neben den allgemeinen Antriebsstörungen, die häufig mit depressiven Erkrankungen einhergehen, auch die Konzentration und andere kognitive Funktionen, wie zum Beispiel die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis und das episodische Gedächtnis, beeinträchtigt sind (Goeldner et al. 2013: 339, Biringer/Rongve/Lund 2009: 165, Greer/Kurian/Trivedi 2010: 272).

Bei der Diagnosestellung einer Major Depression entsprechend dem DSM-IV (und auch dem DSM-V) (APA 2013: 160-161) müssen bei Erwachsenen mindestens fünf der neun unten aufgeführten Symptome bestehen. Davon muss mindestens ein Symptom (1) eine depressive Verstimmung oder (2) der Verlust an Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten sein. Zudem müssen die vorhandenen Symptome zeitgleich mindestens über zwei Wochen auftreten und eine Änderung im Vergleich zu der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit darstellen (Saß et al. 2003: 406-407).

1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet (z. B. fühlt sich traurig oder leer) oder von anderen beobachtet (z. B. erscheint den Tränen nahe).

2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5 % des Körpergewichtes in einem Monat) oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen.
4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet).
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids (Saß et al. 2003: 398-402).

Weiterhin heißt es:

- Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode. Eine gemischte Episode wird diagnostiziert, wenn die Kriterien sowohl für eine manische Episode wie auch für eine Episode der Major Depression an fast allen Tagen über einen Zeitraum von einer Woche hinweg erfüllt sind.
- Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hypothyreose) zurück.
- Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden, d. h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte

Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert (Saß et al. 2003: 398-402 ).

Eine rezidivierende Major Depression ist hauptsächlich durch das Vorliegen von mindestens zwei Episoden einer Major Depression charakterisiert (Saß et al. 2003: 426) (siehe Tabelle 3-4).

Ein Unterschied zwischen ICD-10-GM und DSM-IV-TR ist beispielsweise, dass das DSM-IV-TR auch Kodierungen in Bezug auf die Remissionsstärke umfasst.

Tabelle 3-4: Klassifikation der Major Depression gemäß DSM-IV-TR Klassifizierung

<b>296.2x</b>	<b>Einzelne Episode</b>
296.21	Leichte depressive Episode
296.22	Mittelgradige depressive Episode
296.23	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
296.24	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
296.25	Teilweise Remission
296.26	Vollständige Remission
296.20	Unspezifisch
<b>296.3x</b>	<b>Rezidivierende MDD</b>
296.31	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
296.32	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
296.33	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
296.34	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
296.35	Teilweise Remission
296.36	Vollständige Remission
296.30	Unspezifisch
Quelle: Saß et al. 2003: 426, 462 - 463	

Ein Messinstrument, wie es häufig in klinischen Studien verwendet wird, ist die Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala (MADRS). Dieses Messinstrument besteht aus zehn operationalisierten Items, die in der englischsprachigen, und auch in der deutschen Fassung eine valide und verlässliche Methode zur Erfassung depressiver Symptome sind (Neumann/Schulte 1988: 923). Tabelle 3-5 gibt die Einteilung nach Schweregrad für den MADRS der DGPPN (2012) an.

Tabelle 3-5: Schweregradeinteilung für den MADRS nach DGPPN (2012)

Punktwerte gemäß MADRS	Interpretation
7-19	leichtes depressives Syndrom
20-34	mittelgradiges depressives Syndrom
≥35	schweres depressives Syndrom
Quelle: DGPPN 2012: 184	

### Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Frauen haben im Vergleich zu Männern ein erhöhtes Risiko, an einer Major Depression zu erkranken (siehe Abschnitt 3.2.3). In einer Studie von Bromet et al. (Bromet et al. 2011: 9) zeigte sich, dass die Chance („Odds“) für Frauen an einer Major Depression zu erkranken im Vergleich zu Männern um das 1,7-fache erhöht ist (OR 1,7; KI 1,0 - 3,0). Die Unterschiede in Bezug auf das geschlechtsspezifische Erkrankungsrisiko beginnen während des Jugendalters und könnten mit dem Beginn der Pubertät zusammenhängen. Bei einigen Frauen verschlechtern sich die Symptome der Episode einer Major Depression einige Tage vor Beginn der Menstruation (Saß et al. 2003: 404). Laut Möller-Leimkühler et al. ist der Unterschied in der Behandlungsrate von Männern und Frauen nicht auf die unterschiedliche Erkrankungshäufigkeit/-schwere sondern auf das unterschiedliche Hilfesuchverhalten zurückzuführen. Demnach nehmen Männer ärztliche Hilfe aufgrund der männlichen Geschlechtsrollenerwartung und Verleugnung von psychischen Symptomen weniger in Anspruch (Möller-Leimkühler 2000: 489-495). Auch in Bezug auf die Folgen einer Major Depression gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede: Männer in der Altersgruppe von 75 Jahren und älter haben das höchste Suizidrisiko, welches 20-mal höher ist als das von jungen Frauen, die demgegenüber das höchste Suizidversuchsrisiko (d. h. erfolglose Suizide) aufweisen. Daher sterben mehr als doppelt so viele Männer durch einen Suizid wie Frauen (DGPPN 2012).

Das mittlere Alter bei dem Auftreten einer ersten Episode einer Major Depression liegt zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr (RKI 2010: 21). In einer niederländischen Studie stellten die Autoren fest, dass Männer in der Altersgruppe von 55 bis 85 mit geringer emotionaler Unterstützung im Umfeld ein statistisch signifikant höheres Risiko haben, an einer Depression zu erkranken (OR: 1,58, KI 1,01-2,47) als Männer mit hoher emotionaler Unterstützung (Sonnenberg et al. 2013: 65-67). Im Vergleich zu den Symptomen einer Episode einer Major Depression im jungen und mittleren Erwachsenenalter können die kognitiven Symptome einer Episode einer Major Depression (z. B. Konzentrationsstörungen oder Desorientiertheit) bei älteren Menschen besonders ausgeprägt sein (Saß et al. 2003: 403f).

## Ursachen der Entstehung und natürlicher Krankheitsverlauf

Wie den meisten psychischen Erkrankungen liegt auch der Episode einer Major Depression eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Hierbei spielen biologische (z. B. genetische Prädisposition, Geschlecht, somatische Erkrankungen), psychische (z. B. Angsterkrankungen) und soziale (z. B. Arbeitslosigkeit, Lebenskrisen) Faktoren eine Rolle (RKI 2006: 29). Weiterhin existieren kognitionspsychologische Ansätze, die davon ausgehen, dass einer Depression eine kognitive Störung vorausgeht. Die Depression entsteht hiernach, wenn von einer Person bestimmte situationsbedingte Auslöser (aktuell oder chronisch) mit inadäquaten, zum Beispiel realitätsfremden oder negativen Kognitionen verarbeitet werden und in Kombination mit gelernter Hilflosigkeit, defizitärem Verhalten und einem Ausbleiben von positiv verstärkenden Aktivitäten auftreten (RKI 2006: 29). Die Depression entsteht somit als Folge von dysfunktionalen Einstellungen und negativen automatischen Gedanken, welche die Person zum einen über sich selbst hat, die zum anderen aber auch alle Lebenszusammenhänge betreffen (DGPPN 2012: 55).

Depressive Störungen treten häufig auf und gehen oftmals in eine chronische Verlaufsform über, die mit funktionellen Beeinträchtigungen und einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen kann. Daher ist diese Erkrankung nicht nur belastend für die Betroffenen selbst, sondern auch für deren Angehörige und Freunde (Günther et al. 2007: 292).

Die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen schwankt in Deutschland zwischen 11,6 % (Busch et al. 2013: 736) und 17,1 % (Jacobi et al. 2004a: 6). Der Krankheitsverlauf einer Major Depression gestaltet sich individuell unterschiedlich. In 50-75 % der Fälle kommt es zu Rezidiven mit längeren symptomfreien Intervallen zwischen den einzelnen Episoden (RKI 2010: 20, DGPPN 2012: 56). In einem Review von Paykel et al. (Paykel/Burgha/Fryers 2005: 416) wird der Anteil an Patienten mit depressiven Störungen, die innerhalb eines Jahres einen Rückfall erleiden, mit etwa 30 % angegeben.

Die Dauer der einzelnen Episode hängt von Begleiterkrankungen, Schweregrad der Episode und einer adäquaten Therapie der Major Depression ab (Wittchen/Uhmann 2010: 119, RKI 2010: 12). Ergebnisse des Bundesgesundheitsurvey (BGS) von 1998 zeigen, dass sich die Episodendauer bei 39,6 % der Patienten mit Major Depression auf zwei bis fünf Wochen, bei 17 % der Patienten auf sechs bis 20 Wochen und bei 43 % der Patienten auf mehr als 21 Wochen beläuft (Wittchen/Uhmann 2010: 119).

In der National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), einer Studie aus den Vereinigten Staaten aus den Jahren 2001 und 2002, wurde das Vorhandensein von Episoden einer Major Depression bei 9.090 Personen ab 18 Jahren erhoben. Die mittlere Episodendauer einer Major Depression wurde in dieser Studie mit 16 Wochen angegeben (Kessler 2003: 3095). Mit dem Alter steigt nicht nur die durchschnittliche Episodendauer an, sondern es nehmen auch der Schweregrad und die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv zu (RKI 2010: 12; DGPPN 2012: 56). Eine chronische majore depressive Episode bezeichnet eine depressive Episode, die länger als zwei Jahre besteht (DGPPN 2012: 55).



Eine Episode der Major Depression kann sich vollständig zurückbilden, so dass der Patient symptomfrei ist. Allerdings kann auch eine Restsymptomatik bestehen bleiben, die dann mit einem erhöhten Risiko für eine rezidivierende Episode verbunden ist (DGPPN 2012: 55). Die Verläufe von Major Depressionen können sich von Person zu Person deutlich unterscheiden (DGPPN 2012: 49). Studien zeigen, dass innerhalb von 6 Monaten etwa 50-60 % der Patienten symptomfrei werden, also eine Remission erleben (Keller et al. 1992: 811, Spijker et al. 2002: 210). Ca. 15-20 % der Patienten zeigen trotz Behandlung nach zwei Jahren noch die Symptome einer depressiven Episode (Keller et al. 1984: 791, Keller et al. 1992: 815, Spijker et al. 2002: 211, Thornicroft/Sartorius 1993: 1025f.).

Prognostisch günstige Faktoren sind das rasche und vollständige Abklingen der Symptomatik. Liegen psychische oder somatische Begleiterkrankungen vor, so müssen diese als prognostisch ungünstige Faktoren gewertet werden (DGPPN 2012: 57).

Eine schwerwiegende Folge von Major Depressionen sind Suizide. Die Bedeutung suizidaler Handlungen bei Depression wird dadurch unterstrichen, dass depressive Erkrankungen die häufigste Ursache aus dem psychiatrischen Bereich für Suizide darstellen (Hegerl 2005: 7). So liegt die Suizidrate bei Patienten mit depressiven Erkrankungen, die stationär behandelt wurden, bei etwa 10 bis 15 % (Riihimäki et al. 2014: 295, Härter et al. 2003: 23). Insgesamt sterben ca. 3-4 % der Patienten mit Major Depression durch Suizid (Blair-West et al. 1999: 174, Coryell/Young 2005: 412). Umgekehrt lassen sich Schätzungen zufolge 29-90 % aller Suizide auf depressive Störungen zurückführen (Hegerl 2005: 7, Lönnqvist 2000: 111).

## Therapie

Depressive Störungen sind gut behandelbar. Bei einer unbehandelten depressiven Störung kann sich der Verlauf über mehrere Monate erstrecken und eine chronische Form annehmen. Bei 15-20 % der Patienten nimmt die Major Depression einen chronischen Verlauf an, d. h. sie dauert mindestens zwei Jahre an (EMA 2013: 8; DGPPN 2004: 5). Wenn eine rechtzeitige und leitliniengerechte Therapie erfolgt, kann die Prognose entscheidend verbessert werden (DGPPN 2004: 5).

Als vorrangige Therapieziele werden in der Literatur die folgenden Punkte genannt (Danner et al. 2011: 4, DGPPN 2012: 74, RKI 2010: 28):

- Verminderung der depressiven Symptome
- Remission
- Verhinderung der Mortalität, insbesondere durch Suizid
- Verbesserung der kognitiven Funktionsfähigkeit
- Wiederherstellung der beruflichen und psycho-sozialen Leistungsfähigkeit

- Wiedererlangung des seelischen Gleichgewichts
- Reduzierung der Rückfallwahrscheinlichkeit

Die Wahl für eine bestimmte Therapie bei Major Depression hängt von dem Schweregrad der Erkrankung und dem vorausgegangenen Verlauf ab. Weiterhin beeinflussen die Möglichkeiten und Präferenzen der behandelnden Ärzte und auch der Patienten selbst die Wahl für oder gegen eine bestimmte Therapie. In der für Deutschland gültigen S3-Leitlinie wird die partizipative Entscheidungsfindung betont, das heißt, dass der Patient und der Behandler über mögliche Behandlungsstrategien und hiermit verbundene erwünschte und unerwünschte Wirkungen sprechen sollen - und zwar über die gesetzlich vorgeschriebene Aufklärungspflicht hinausgehend. Im Anschluss hieran soll gemeinsam entschieden werden welche Behandlungsalternative für den jeweiligen Patienten gewählt werden soll (Härter et al. 2003: 28, DGPPN 2012: 79f.).

Die Therapie von Episoden einer Major Depression lässt sich in die Phasen Akuttherapie (sechs bis zwölf Wochen ab Behandlungsbeginn), Erhaltungstherapie und Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe unterteilen (RKI 2010: 28, DGPPN 2012: 75).

Der Therapieerfolg sollte regelmäßig kontrolliert werden. Wird eine 50 %ige Abnahme der depressiven Symptomatik während einer akuten Episode erreicht, wird von Response, also einem Ansprechen auf die Therapie, gesprochen. Zur Beurteilung der Abnahme der Symptomatik werden verschiedene Skalen zur Selbst- und Fremdeinschätzung eingesetzt (DGPPN 2012: 73). Eine Remission ist dagegen eine vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes beziehungsweise ein weitgehend symptomfreier Zustand nach Akuttherapie (DGPPN 2012: 57, Trivedi et al. 2006: 28). Neben der MADRS-Skala nach Neumann und Schulte (Neumann/Schulte 1988: 923) wird auch die Hamilton Rating Skala für Depression mit 17 Items (HAMD<sub>17</sub>) (Hamilton 1960: 56ff.) für die Erhebung von Remission verwendet. Bei der Verwendung der MADRS-Skala wird eine Remission mit Cut-off-Werten von  $\leq 10$  (Alvarez et al. 2012: 594) oder  $\leq 12$  (Demyttenaere et al. 2005: 111) definiert. Bei der HAMD<sub>17</sub> wird meist der Cut-off-Wert  $\leq 7$  verwendet (McIntyre et al. 2005: 1327).

Ein erneutes Auftreten von depressiven Symptomen während der Erhaltungstherapie wird als Rückfall bezeichnet, ein erneutes Auftreten von Symptomen nach vollständiger Genesung als Rezidiv. In Tabelle 3-6 sind die Definitionen für mögliche Veränderungen der Symptome gemäß der S3-Leitlinie (DGPPN 2012) dargestellt.

Tabelle 3-6: Bezeichnungen für mögliche Veränderungen der Symptome

Bezeichnung	Definition
Ansprechen ("Response")	Reduzierung der depressiven Symptomatik in einschlägigen Skalen (z. B. HAM-D) um 50 % des Ausgangswertes zu Behandlungsbeginn.
Remission	Vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes oder ein weitgehend symptomfreier Zustand nach der Akuttherapie (gemessen beispielsweise anhand der MADRS-Skala mit einem Cut-off-Wert von $\leq 10$ oder $\leq 12$ , oder der HAMD <sub>17</sub> -Skala mit einem Cut-off-Wert von $\leq 7$ ).
Rückfall ("Relapse")	Wiederauftreten einer depressiven Episode während der Erhaltungstherapie.
Vollständige Genesung	Symptomfreie Zeit für ca. 6 Monate nach Remission.
Rezidiv	Wiederauftreten einer depressiven Episode nach vollständiger Genesung.
Quelle: DGPPN 2012: 75, Alvarez et al. 2012: 592, Demyttenaere et al. 2005: 111, McIntyre et al. 2005: 1328	

In der S3-Leitlinie (DGPPN 2012) wird bei einer leichten depressiven Episode zunächst im Allgemeinen ein aktiv-abwartendes Beobachten oder eine Psychotherapie empfohlen, bei einer mittelgradig depressiven Episode eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum oder eine Psychotherapie und bei einer schweren depressiven Episode eine Kombination aus einer medikamentösen Therapie mit einem Antidepressivum und einer Psychotherapie (DGPPN 2012: 38f.). In dieser Leitlinie ist auch erläutert, dass in Abhängigkeit der Patientenpräferenz auch leichte Episoden einer Major Depression mit Antidepressiva behandelt werden können und auch bei schweren Episoden einer Major Depression die ausschließliche Pharmakotherapie erfolgen kann (DGPPN 2012: 34,39).

In nationalen und internationalen Leitlinien werden sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapien zur Behandlung depressiver Erkrankungen allgemein und von Majoren Depressionen im Speziellen empfohlen (z. B. DGPPN 2012: 39ff., ICSI 2013: 5, NICE 2009: 16, ACP 2008: 725ff., NZGG 2008: 52f., CPA 2004: 1ff.). Im Folgenden werden die medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen angeführt.

### Medikamentöse Therapien

Nach Bschor et al. sind etwa 30 Wirkstoffe für die Behandlung depressiver Störungen in Deutschland zugelassen, die einzeln oder in Kombination eingesetzt werden können (Bschor 2008: 784). Die am häufigsten verwendeten Wirkstoffgruppen zur Behandlung von Episoden einer Major Depression sind (DGPPN 2012: 185, IQWIG 2012: 297, RKI 2010: 29):

- die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA), welche unter anderem die Wiederaufnahme von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin hemmen,

- die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die lediglich Serotonin-Transporter blockieren, die für die Wiederaufnahme von Serotonin zuständig sind,
- die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI, SSNRI), die gleichzeitig die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen,
- Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, die eine Aufnahme von Noradrenalin und Dopamin blockieren,
- die noradrenergen und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA), die vorrangig sedierend wirken und zum Teil auch bei Schlafstörungen eingesetzt werden können,
- reversible und irreversible Monoaminoxidasehemmer, die das Enzym Monoaminoxidase hemmen,
- Melatoninrezeptor-Antagonisten und 5-HT<sub>2c</sub>-Antagonisten (Agomelatin),
- Dual-serotonerge Antidepressiva, die die Wiederaufnahme von Serotonin hemmen und einen Serotoninrezeptor blockieren,
- Lithiumsalze,
- Phytopharmaka (beispielsweise Johanniskraut).

Die medikamentöse Therapie beginnt mit der Gabe eines Antidepressivums als Monotherapie. Sollte sich innerhalb der ersten drei bis vier Wochen (bei älteren Patienten auch sechs Wochen) kein Therapieerfolg in der Akuttherapie einstellen, wird empfohlen zunächst die möglichen Gründe (z. B. Non-Compliance) hierfür zu suchen (DGPPN 2012: 36).

Laut S3-Leitlinie sprechen ca. 33 % der Patienten nicht ausreichend auf das erste Antidepressivum an (DGPPN 2012: 105). Diese Einschätzung wird auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geteilt (AKdÄ 2006: 26). In der Literatur wird ebenso von einem Anteil von 25-50 % an Patienten gesprochen, die nicht auf eine Behandlung mit dem ersten Antidepressivum (First-Line-Antidepressivum) ansprechen (RKI 2010: 29, Garcia-Toro et al. 2012: 1). Nimmt der Patient daher die Medikation regelhaft ein, ist entweder eine Dosiserhöhung des aktuell eingenommenen Antidepressivums, der Wechsel des Antidepressivums, die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums oder die Gabe einer weiteren Substanz, die kein Antidepressivum ist, zu erwägen (DGPPN 2012: 92). In einer spanischen Studie von Garcia-Toro et al. mit 273 Patienten mit Major Depression, bei denen eine First-Line-Therapie fehlgeschlagen ist, war die am häufigsten angewendete Strategie ein Wechsel der antidepressiven Medikation (40 %) (Garcia-Toro et al. 2012: 1). Rush et al. untersuchten 727 Patienten mit einer Major Depression, die unter Anwendung eines SSRI nicht in der gewünschten Weise reagierten. Die Daten zeigen, dass nach einem Wechsel von einem SSRI zu einem anderen Antidepressivum einer von vier Patienten eine Remission der Symptome erlebte (Rush et al. 2006a: 1231).

## Psychotherapeutische Verfahren

Anerkannte Verfahren der Psychotherapie laut „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie“ (GBA 2013b) sind die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie (§14a), die analytische Psychotherapie (§14b) und die Verhaltenstherapie (§15). Diese drei Psychotherapien werden aufgrund ihrer belegten therapeutischen Wirksamkeit im Rahmen der Leistungspflicht von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet (GBA 2013b: 7 , KBV 2008: 3). Dabei ist eine Erstattung der psychoanalytisch begründeten Verfahren §14a und §14b jeweils in Kombination mit einer Verhaltenstherapie nicht abrechenbar, weil durch die Kombination der beiden Therapieformen die Wirksamkeit der einzelnen Psychotherapien nicht sichergestellt ist (§16). Aufgrund der Genehmigungspflicht von psychotherapeutischen Verfahren durch die GKV (§11) (KBV 2008: 3, 11) spielen diese zumindest in der Akutphase aufgrund der in der Regel mehrwöchigen Bearbeitungszeit der Anträge durch die GKV und ggf. zusätzlicher Wartezeit beim behandelnden Arzt eine untergeordnete Rolle (siehe Abschnitt 3.1.3). Die BundesPsychotherapeutenKammer (BPtK) weist in einem Bericht aus dem Jahr 2011 aus, dass Patienten bundesweit im Durchschnitt 9 bis 17 Wochen auf ein Erstgespräch warten (BPtK 2011: 2). Nach weiteren knapp drei Monaten beginnt erst die eigentliche Psychotherapie. Im deutschen Versorgungsalltag vergeht also durchschnittlich insgesamt etwa ein halbes Jahr, bis der Patient eine psychotherapeutische Versorgung erhält. Die vom IQWiG im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung zu ausgewählten Antidepressiva (Auftrag G09-01; (IQWiG 2013)) durchgeführte Expertenbefragung ergab, dass im deutschen Versorgungsalltag lediglich ca. 10-15 % der depressiven Patienten in der Akutbehandlungsphase eine begleitende Psychotherapie erhalten (IQWiG 2013: 123, 127).

## Nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren

In der S3-Leitlinie werden, neben der Psychotherapie und der medikamentösen Therapie, auch nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren thematisiert. Hierunter sind zum einen die elektrokonvulsive Therapie (EKT), die Wach- und Lichttherapien, körperliches Training sowie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) gefasst (DGPPN 2012: 39f.). Die EKT ist ein Verfahren, bei dem unter Narkose und bei Muskelrelaxation ein Krampfanfall im Gehirn zu therapeutischen Zwecken ausgelöst wird (DGPPN 2012: 138). Die EKT soll jedoch lediglich bei Patienten mit schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative erwogen werden (DGPPN 2012: 39).

Die Wachtherapie, auch Schlafentzugstherapie genannt, wird empfohlen, wenn eine schnelle, dafür aber kurz anhaltende Response provoziert oder eine andere Behandlung ergänzend eingeführt werden soll. Eine Therapie mit Licht soll hingegen bei Patienten Anwendung finden, deren leicht- bis mittelgradige Episoden vom rezidivierenden Typ einem saisonalen

Muster folgen. Eine körperliche Betätigung wird „aus klinischer Erfahrung“ heraus zur Steigerung des Wohlbefindens und zur Reduzierung depressiver Symptome empfohlen (DGPPN 2012: 40).

Die VNS und die rTMS zählen zu den neueren nichtpharmakologischen therapeutischen Möglichkeiten (DGPPN 2012: 40). Bei der rTMS handelt es sich um eine durch magnetische Induktion hervorgerufene nichtinvasive Stimulierung von kortikalen Neuronen. Die VNS ist eine invasive Methode, bei der ein Schrittmacher mit Verbindung zum linken Nervus vagus eingesetzt wird (DGPPN 2012: 144). Nach der DGPPN (DGPPN 2012) liegt für beide Verfahren jedoch zu wenig Evidenz vor, um für diese eine uneingeschränkte allgemeine klinische Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können (DGPPN 2012: 40).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Vortioxetin ist für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015: 1). Eine Antidepressiva Therapie der Major Depression bei Erwachsenen ist nach Angaben des G-BA nur für Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Episode der Major Depression anzuwenden (GBA 2013b; GBA 2014).

In Modul B besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit einer Episode einer Major Depression, welche trotz mindestens 6-wöchiger adäquater pharmakologischer antidepressiver Vortherapie weiterhin mindestens mittelgradige depressive Symptome aufweisen, und bei denen sowohl der behandelnde Arzt als auch die Patienten selbst einen Wechsel des Antidepressivums anstreben.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Vortioxetin ist für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015: 1). Insbesondere Patienten mit Major Depression, die nicht auf das erste Antidepressivum eine ausreichende Verbesserung der depressiven Symptome zeigen, können von Vortioxetin profitieren, wie im Folgenden dargelegt wird.

### **Unzureichende Wirksamkeit auf Ersttherapie**

Nach der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN) und den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) sprechen etwa ein Drittel aller pharmakologisch behandelten Patienten nicht ausreichend auf das primär eingesetzte Antidepressivum an (DGPPN 2012: 105; AKdÄ 2006: 26).

Die Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Studie untersuchte die Wirksamkeit medikamentöser Behandlungsalternativen bei depressiven Patienten mit Major Depression, die auf die Erstbehandlung nicht ausreichend ansprachen. Die STAR\*D Studie zeigte ebenfalls, dass etwa ein Drittel der mit Antidepressiva (z. B. Citalopram) behandelten Patienten nicht in der gewünschten Weise auf die Therapie ansprechen (Rush et al. 2006b: 1910).

Außerdem bleiben bei etwa der Hälfte der Patienten Restsymptome wie Apathie, Schlafstörungen oder Schuldgefühle in der Remission erhalten (Papakostas 2010: 1).

### **Möglichkeiten des Therapiewechsels**

Bei einer unzureichenden Wirksamkeit der vorherigen adäquat durchgeführten antidepressiven Pharmakotherapie der Major Depression stehen zur weiteren Behandlung des weiterhin depressiven Patienten mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Diese beinhalten den Wechsel des Antidepressivums, eine Augmentation mit einem Nicht-Antidepressivum, die Kombination mit einem zweiten Antidepressivum oder mit einer psychotherapeutischen Behandlung (DGPPN 2012: 106f). Dabei wird der Wechsel des Antidepressivums in eine andere Wirkstoffgruppe von den Ärzten am häufigsten durchgeführt (DGPPN 2012: 108). Im Vergleich zur Augmentation oder Kombination erhält der Patient weiterhin eine Monotherapie, was die Compliance des Patienten erhöht.

Nach der Studie von Garcia-Toro ist der Wechsel der antidepressiven Medikation mit ca. 40 % die häufigste angewandte Strategie (Garcia-Toro 2012: 143). Dies bedeutet, dass von den initial mit Arzneimitteln behandelten Patienten etwa 13 % ( $40\% * 33\% = 13\%$ ) im Verlauf der Therapie auf ein Arzneimittel einer anderen Wirkstoffgruppe umgestellt werden.

### **Bedarf eines neuen Antidepressivums für Switch-Patienten, das die weiterhin bestehenden depressiven Symptome weiter verringert**

Nach einem Wechsel des Antidepressivums sprechen ca. 50 % der Patienten auf das Antidepressivum an, eine Remission wird nur bei 25 % der Patienten erzielt (DGPPN 2012: 108). Es besteht daher Bedarf nach einem Antidepressivum, das nach einem Wechsel eine höhere Remissionsrate aufweist als die bisherigen Antidepressiva.

**Bedarf eines Antidepressivums für Switch-Patienten, das die kognitiven Symptome verbessert**

Zu den häufigsten Symptomen bei Episoden einer Major Depression zählen Kognitionsstörungen, von denen etwa 80 % bis 97 % der Patienten betroffen sind (Conradi/Ormel/de Jonge 2011: 1170). Zu Kognitionsstörungen zählen z. B. eine reduzierte Aufmerksamkeit oder Konzentrationsfähigkeit der Patienten (Conradi/Ormel/de Jonge 2011: 1166). Die kognitiven Symptome sind als Krankheitslast einzustufen und sind damit direkt patientenrelevant.

Die Kognitionsstörungen treten vor allem während der akuten Krankheitsphase auf, aber auch noch in den Remissionsphasen. So wird in der Studie von Conradi (Conradi/Ormel/de Jonge 2011: 1169) ein Patientenanteil von 44 % angegeben, der während der Remissionsphase unter kognitiven Störungen leidet. Auch in einer Studie von Papakostas (Papakostas 2010: 1) wird berichtet, dass etwa 50 % der Patienten mit einer Major Depression auch in der Phase der Remission weiterhin kognitive Symptome, wie Vergesslichkeit oder Apathie, aber auch Schuldgefühle, aufweisen. Auch die Patienten selbst berichten, dass ihnen aufgrund der positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität eine Verbesserung der Kognition im Zuge einer Therapie besonders wichtig ist, wie die Studie von Danner et al. dargelegt hat (Danner et al. 2011: 4).

Neben den für die Patienten belastenden Aspekten durch die Kognitionsstörungen gibt es auch Evidenz, dass kognitive Defizite bei Patienten mit Major Depression prädiktiv für ein Nichtansprechen auf eine Therapie mit SSRI oder SNRI sein könnten (Goeldner et al. 2013: 338). Eine Therapie, die zu einer Verbesserung der kognitiven Symptome beiträgt, würde daher die Lebensqualität von Patienten verbessern.

In den klinischen Studien mit Vortioxetin konnte ein statistisch signifikanter Effekt auf das Symptom Kognitionsstörung nachgewiesen werden, das von den Patienten selbst als besonders bedeutend hervorgehoben wird.

**Bedarf eines Antidepressivums für Switch-Patienten, das gut verträglich ist**

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Antidepressiva bei ca. der Hälfte der behandelten Patienten Nebenwirkungen auftreten (DGPPN 2012: 91).

Bei den SSRI sind häufige einschränkende Nebenwirkungen, Agitiertheit (eine motorische Unruhe in Form eines gesteigerten Bewegungsdrangs, bei dem eine affektive Erregung in unkontrollierter Weise in eine Bewegung umgesetzt wird) insbesondere zu Beginn der Behandlung, Übelkeit, Gewichtszunahme, Schläfrigkeit bzw. Schlafstörungen und in einem späteren Verlauf eine sexuelle Dysfunktion (DGPPN 2012: 34, 93; Ginsberg 2009: 3). In einer Studie von Bull et al. (2002) (Bull et al. 2002: 581f.) wurde ersichtlich, dass bei



Patienten, die eine Therapie mit SSRI anfangen, auftretende Nebenwirkungen der häufigste Grund waren, warum die Patienten vorzeitig die Therapie abbrechen oder zu einer anderen Behandlung wechseln.

Die TZA rufen vor allem kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie eine orthostatische Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen oder ein Anstieg der Herzfrequenz hervor. Daher wird für einige Patientengruppen (beispielsweise Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder kognitiven Störungen) die Gabe von TZA aufgrund des Nebenwirkungspotenzials nicht empfohlen (DGPPN 2012: 92).

Die MAO Hemmer zeigen zwar eine besondere Wirksamkeit bei Patienten, die auf andere Antidepressiva nicht ansprechen. Allerdings muss der Patient bei der Gabe des Wirkstoffs Tranylcypromin eine konsequente tyraminarme Diät (z. B. Verzicht auf manche Käsesorten, Rotwein, Schokolade, Bananen) eingehalten werden, da eine Nichteinhaltung zu schweren Interaktionsreaktionen (Blutdruckkrisen) führen kann (DGPPN 2012: 94). Dies ist patientenrelevant, weil der Patient auf seine Ernährung achten muss.

Nebenwirkungen aufgrund einer Therapie von Antidepressiva limitieren nicht nur die Lebensqualität und die soziale Funktionsfähigkeit der Betroffenen, sondern auch deren Gesundheit und Behandlungadhärenz (Cassano/Fava 2004: 15). Es besteht daher Bedarf nach einem Antidepressivum wie Vortioxetin mit einem guten Verträglichkeitsprofil.

### **Fazit:**

Trotz der bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten mit Antidepressiva besteht therapeutischer Bedarf nach einem neuen Antidepressivum wie Vortioxetin, insbesondere bei Patienten mit Major Depression, die trotz adäquater Therapie mit einem Antidepressivum weiterhin eine depressive Symptomatik aufweisen.

Über dies hinaus besteht ein therapeutischer Bedarf für ein Antidepressivum, das die kognitiven Fähigkeiten der Patienten mit Major Depression verbessert.

Vortioxetin ist aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus, seines guten Wirk- und Verträglichkeitsprofils eine sinnvolle Ergänzung der bisher bestehenden Therapiemöglichkeiten.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer*

*Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Zulassung und G-BA-Vorgaben für Arzneimitteltherapie**

Vortioxetin ist für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015: 1). Eine Antidepressiva Therapie der Major Depression bei Erwachsenen ist nach Angaben des G-BA nur für Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Episode der Major Depression anzuwenden (GBA 2013b; GBA 2014).

Das Anwendungsgebiet von Brintellix<sup>®</sup> umfasst zwei Zielpopulationen, die entsprechend in den Modulen A und B dargestellt werden:

- Modul A: Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. die bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben (ohne Vorbehandlung).
- Modul B: Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“; mit Vorbehandlung).

### **Patientenzahl mit Major Depression (mittelgradige / schwere Episode) in Deutschland**

Die Zahl der Patienten in Deutschland, die für eine Arzneimitteltherapie mit Vortioxetin theoretisch in Frage kommen, wurde anhand einer Sonderauswertung der Studie zur Gesundheit in Deutschland (DEGS1) (Wittchen et al. 2014) und einer Studie der Krankenversicherungen der Betriebskrankenkassen (BKK) (Melchior et al. 2014) berechnet. Die DEGS1-Studie ist eine prospektiv geplante Bevölkerungsstichprobe und die BKK-Studie eine retrospektive Datenbankanalyse von GKV-Versichertendaten. Für weiterführende Informationen zu den Quellen siehe Abschnitt 3.2.6 zur Informationsbeschaffung.

Tabelle 3-7: Jahresprävalenz (in %) der Major Depression mit mittelgradiger und schwerer Episode in Deutschland

	Jahresprävalenz Frauen MW (in %)	Jahresprävalenz Männer MW (in %)	Jahresprävalenz gesamt MW (in %)
Major Depression ( $\geq 18$ ) in mittelgradiger Episode (ICD-10-Code F 32.1, F 33.1)	3,6 bis 4,1	1,7 bis 1,9	2,8 bis 2,9
Major Depression ( $\geq 18$ ) in schwerer Episode (ICD-10-Code F 32.2, F 33.2)	2,4 bis 3,0	0,8 bis 1,4	1,9
Summe	6,0 bis 7,0	2,5 bis 3,3	4,7 bis 4,8

Quelle: eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b) nach Melchior et al. (2014: 52), Wittchen et al. (2014: 10);  
MW = Mittelwert, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Tabelle 3-8: Patientenzahl Major Depression mit mittelgradiger und schwerer Episode

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft N (abs.)
Ambulant diagnostizierte Patientenzahl mit Major Depression ( $\geq 18$ ) in mittelgradiger Episode (ICD-10-Code F 32.1, F 33.1)	1.879.000 bis 1.988.000	1.655.000 bis 1.758.000
Ambulant diagnostizierte Patientenzahl mit Major Depression ( $\geq 18$ ) in schwerer Episode (ICD-10-Code F 32.2, F 33.2)	1.297.000 bis 1.309.000	1.140.000 bis 1.164.000
<b>Summe</b>	<b><u>3.176.000 bis 3.297.000</u></b>	<b><u>2.795.000 bis 2.922.000</u></b>

Quelle: Werte sind auf 1.000 Patienten gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b) nach Melchior et al. (2014: 52), Wittchen et al. (2014: 10)  
N = Anzahl, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems  
Populationsbezug für BRD ist Destatis (2014) und für GKV ist BMG (2014)

Die Jahresprävalenz der Major Depression bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen und schweren Episode liegt in Deutschland insgesamt bei etwa 4,7 bis 4,8 %. Frauen sind im Vergleich zu Männern doppelt so oft betroffen, d.h. 6,0 bis 7,0 % im Vergleich zu 2,5 bis 3,3 %. Insgesamt sind etwa 2,8 bis 2,9 % der Patienten an einer mittelgradigen Major Depression und ca. 1,9 % an einer schweren Major Depression erkrankt. Es zeigt sich, dass

etwa 60 % der Patienten (2,8 bis 2,9 % / 4,7 bis 4,8 % = 60 %) mittelgradig depressiv und 40 % der Patienten (1,9% / 4,7 bis 4,8 % = 40 %) schwer depressiv sind.

Für die ermittelte Prävalenz lässt sich die Gesamtzahl der Erwachsenen mit einer Major Depression in der mittelgradigen und schweren Episode für die Wohnbevölkerung in Deutschland und für die GKV-Gemeinschaft (GKV = gesetzliche Krankenversicherung) berechnen. In Deutschland sind gegenwärtig ca. 3,176 Mio. bis 3,297 Mio. Erwachsene mittelgradig und schwer depressiv, wobei davon ca. 2,795 bis 2,922 Mio. gesetzlich krankenversichert sind (Lundbeck 2015a, 2015b). Die Anzahl der Patienten in mittelgradiger Episode beläuft sich in der Wohnbevölkerung auf etwa 1,879 bis 1,988 Mio., wobei 1,655 bis 1,758 Mio. gesetzlich versichert sind. Die Anzahl der Patienten in schwerer Episode beläuft sich in der Wohnbevölkerung auf etwa 1,297 bis 1,309 Mio., wobei 1,140 bis 1,164 Mio. gesetzlich versichert sind.

### **Patientenzahl mit ambulanter Antidepressiva Behandlung der Major Depression (mittelgradige / schwere Episode) in Deutschland**

Eine Antidepressiva Therapie der Major Depression bei Erwachsenen ist nach Angaben des G-BA nur für Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Episode der Major Depression anzuwenden. Patienten in einer mittelgradigen Episode der Major Depression sollen entweder eine Antidepressiva Therapie oder eine Psychotherapie bekommen. Patienten in einer schweren Episode der Major Depression sollhingegen zunächst eine Kombination von Antidepressiva Therapie und Psychotherapie angeboten werden (GBA 2013b; GBA 2014).

Tabelle 3-9: Patientenzahl mit ambulanter Antidepressiva Behandlung der mittelgradigen und schweren Major Depression in Deutschland

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft (N (abs.))
Patientenzahl mit Antidepressiva Behandlung der Major Depression ( $\geq 18$ ) in mittelgradiger Episode (ICD-10-Code F 32.1, F 33.1)	1.197.000 bis 1.268.000	1.054.000 bis 1.121.000
Patientenzahl mit Antidepressiva Behandlung der Major Depression ( $\geq 18$ ) in schwerer Episode (ICD-10-Code F 32.2, F 33.2)	818.000 bis 827.000	719.000 bis 735.000
<b>Summe</b>	<b><u>2.015.000 bis 2.095.000</u></b>	<b><u>1.773.000 bis 1.856.000</u></b>
Quelle: Werte sind auf 1.000 Patienten gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b) nach Melchior et al. (2014: 52), Wittchen et al. (2014: 10)		
N = Anzahl, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Populationsbezug für BRD ist Destatis (2014) und für GKV ist BMG (2014)		

In der BKK-Studie (Melchior et al. 2014) stehen für Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Major Depression Informationen zu Jahresraten der ambulanten Behandlung mit Antidepressiva zur Verfügung. Insgesamt werden 64 % der Patienten pro Jahr mit mittelschwerer und schwerer Major Depression ambulant mit einem Arzneimittel behandelt. Von allen Patienten mit mittelschwerer und schwerer Major Depression werden 44 % ambulant mit Antidepressiva behandelt ohne innerhalb dieses Jahres eine Psychotherapie bekommen zu haben. Ca. 20 % aller Patienten mit mittelschwerer und schwerer Major Depression erhalten innerhalb eines Jahres eine Kombination von Antidepressiva Therapie und Psychotherapie (Melchior et al. 2014: 83). Sehr unwahrscheinlich ist, dass diese Patienten die Kombinationstherapie schon in der Akutphase ihrer Erkrankung bekommen, denn depressive Patienten müssen in der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung in Deutschland Wartezeiten von drei Monaten auf ein Erstgespräch und drei weiteren Monaten auf den eigentlichen Beginn der Psychotherapie auf sich nehmen, d.h. es vergehen mindestens sechs Monate bis eine Psychotherapie beginnen kann (RKI 2008: 15; BKK 2014: 165). Aufgrund dieser langen Wartezeiten bis zum Beginn einer psychotherapeutischen Behandlung muss davon ausgegangen werden, dass diese Patienten in der Akutphase Ihrer Erkrankung ausschließlich mit Antidepressiva behandelt werden und erst im späteren Verlauf der Therapie zusätzlich eine ergänzende Psychotherapie erhalten. Damit muss auch diese Patientengruppe initial als ausschließlich mit Arzneimitteln therapiert bewertet werden.

Auf Basis dieser bundesweiten Versorgungsdaten zur Antidepressiva-Behandlung kann die Zahl der mit Arzneimitteln behandelten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Major Depression für die Wohnbevölkerung und für die GKV-Gemeinschaft berechnet werden.

In Deutschland werden von den gegenwärtig ca. 3,176 bis 3,297 Mio. Erwachsenen, die jedes Jahr mit mittelgradiger und schwerer Major Depression diagnostiziert werden, etwa 2,015 bis 2,095 Mio. mit Antidepressiva behandelt (64 % von 3,176 bis 3,297 Mio. = 2,015 bis 2,095 Mio.). Die Anzahl der Patienten in mittelgradiger Episode beläuft sich in der Wohnbevölkerung auf etwa 1,197 bis 1,268 Mio., wobei 1,054 bis 1,121 Mio. gesetzlich versichert sind. Die Anzahl der Patienten in schwerer Episode beläuft sich in der Wohnbevölkerung auf etwa 818 bis 827 Tsd., wobei 719 bis 735 Tsd. gesetzlich versichert sind.

### Inzidenz der Major Depression (mittelgradige / schwere Episode)

Tabelle 3-10: Jahresinzidenz der Major Depression bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen und schweren Episode in Deutschland

	Jahresinzidenz Frauen MW (in %) [95% KI]	Jahresinzidenz Männer MW (in %) [95% KI]	Jahresinzidenz Gesamt MW (in %) [95% KI]
Major Depression ( $\geq 18$ ) in mittelgradiger Episode (ICD-10-Code F 32.1, F 33.1)	1,9 [1,3; 2,9]	0,6 [0,3; 1,0]	1,3 [0,9; 1,8]
Major Depression ( $\geq 18$ ) in schwerer Episode (ICD-10-Code F 32.2, F 33.2)	1,4 [0,8; 2,5]	0,2 [0,1; 0,4]	0,8 [0,4; 1,4]
Summe	3,4 [2,4; 4,8]	0,8 [0,5; 1,2]	2,1 [1,6; 2,8]
Quelle: Wittchen et al. (2014: 15)			
MW = Mittelwert, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, KI = Konfidenzintervall			

Die Jahresinzidenz der Major Depression bei Erwachsenen mit einer mittelgradigen und schweren Episode liefert die DEGS1-Studie (Wittchen et al. 2014). Insgesamt sind 2,1 % der Erwachsenen bzw. 3,4 % der Frauen und 0,8 % der Männer erstmalig an einer Major Depression mit mittelgradiger und schwerer Episode erkrankt. Es wird deutlich, dass die Inzidenz bei Frauen höher als bei Männern ausfällt. Ebenso tritt die mittelgradige Major Depression mit insgesamt 1,3 % häufiger auf als eine schwere Major Depression mit 0,8 %.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

**Epidemiologischer Trend für Major Depression (mittelgradig, schwer) in Deutschland**

Ein Anstieg der Patientenzahlen in den nächsten Jahren lässt sich anhand der vorliegenden epidemiologischen Studien nicht voraussagen. Prognosen zu Patientenzahlen können nicht unter Verwendung von Verordnungsvolumina berechnet werden. Der Anstieg der Verordnungen von Antidepressiva ist nicht auf eine Erhöhung der Prävalenz zurückzuführen, sondern liegt – wie der G-BA innerhalb des Modellprojekts „Verfahren zur verbesserten Depressionsversorgung am Beispielthema Depression“ selbst bestätigt - an verschiedenen anderen Gründen, wie z.B. an einer Erweiterung der Indikationsstellung von Antidepressiva, an einer zunehmenden Sensibilisierung für psychische Erkrankungen bei Ärzten und Patienten sowie an einer gegenwärtigen Unterversorgung im Bereich der medikamentösen Therapie (GBA 2011).

**3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angaben der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der #Zielpopulation VTX vs. AGO (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der #Zielpopulation VTX vs. AGO (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen Episode (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)	156.000 bis 165.000	137.000 bis 146.000
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer schweren Episode (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)	106.000 bis 108.000	93.000 bis 95.000
<b>Gesamtpatientenzahl der #Zielpopulation (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)</b>	<b>262.000 bis 272.000</b>	<b>230.000 bis 241.000</b>
Quelle: Werte sind auf 1.000 Patienten gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b)		
Def. #Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie) = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).		
Populationsbezug für BRD ist Destatis (2014) und für GKV ist BMG (2014)		
VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angaben einer Spanne.*

### **GKV-Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin**

Vortioxetin hat neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Citalopram siehe Modul A) eine weitere gemeinsame Zielpopulation mit Agomelatin (siehe Abschnitt 3.2.1):

Die Zielpopulation besteht aus Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).



Ausgeschlossen von dieser gemeinsamen Zielpopulation mit Agomelatin sind depressive Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der Therapie mit einem Arzneimittel eingehalten wurde. Für diese Patientengruppe lässt sich die Zielpopulation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram (CIT) definieren, die als „Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram“ bezeichnet wird (siehe Modul A, Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.6).

Tabelle 3-12: Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin in Deutschland und GKV

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft N (abs.)
Patientenzahl Major Depression mit Antidepressiva-Behandlung (mittelgradig / schwer), Summe	2.015.000 bis 2.095.000	1.773.000 bis 1.856.000
Anteil der <sup>#</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO für Module 3B und 4B (%) (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)	13 % der Patienten	
<b>Patientenzahl der <sup>#</sup>Zielpopulation VTX vs. AGO für Module 3B und 4B (mittelgradig / schwer), Summe (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)</b>	<b>262.000 bis 272.000</b>	<b>230.000 bis 241.000</b>
Anteil der <sup>++</sup> Zielpopulation für Module 3A und 4A (%)	87 % der Patienten	
Patientenzahl der <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. CIT für Module 3A und 4A (mittelgradig / schwer), Summe	1.753.000 bis 1.823.000	1.543.000 bis 1.615.000
Quelle: Werte sind auf 1.000 Patienten gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b)		
Def. <sup>#</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie) = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“)		
Def. <sup>++</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram = Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der Therapie mit einem Antidepressivum eingehalten wurde, siehe Modul A, Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6		
Populationsbezug für BRD ist Destatis (2014) und für GKV ist BMG (2014)		
VTX = Vortioxetin, CIT = Citalopram, AGO = Agomelatin		

Nach der S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie (DGPPN) und den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) sprechen etwa ein Drittel aller pharmakologisch behandelten Patienten nicht ausreichend auf das primär eingesetzte Antidepressivum an (DGPPN 2012: 105; AKdÄ 2006: 26).

Die häufigste angewandte Strategie bei Nicht-Ansprechen ist mit 40 % ein Wechsel der antidepressiven Medikation (Garcia-Toro 2012: 143). Dies bedeutet, dass von den initial mit Arzneimitteln behandelten Patienten lediglich etwa 13 % ( $33 \% * 40 \% = 13 \%$ ) im Verlauf

der Therapie auf ein Arzneimittel einer anderen Wirkstoffgruppe umgestellt werden („switch“). Die ermittelte Zielpopulation (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie) Vortioxetin vs. Agomelatin (mittelschwer, schwer) entspricht somit einer Patientenzahl in der Wohnbevölkerung von etwa 262 bis 272 Tsd. (GKV-Gemeinschaft: 230 bis 241 Tsd. Patienten).

Für die Ableitung der weiteren Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram (siehe dazu näher Modul A, Abschnitt 3.2.4) hat dies zur Folge, dass 87 % ( $100\% - 13\% = 87\%$ ) der bisher ermittelten Patientengruppe für die Bestimmung der Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram in Frage kommen. Diese Zielpopulation (siehe dazu näher Modul A, Abschnitt 3.2.4) entspricht somit insgesamt in der Wohnbevölkerung ca. 1,753 bis 1,823 Mio. Patienten, wobei 1,543 Mio. bis 1,615 Mio. in der GKV-Gemeinschaft sind.

Tabelle 3-13: Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin nach Schweregrad in Deutschland und GKV

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft N (abs.)
Patientenzahl der <sup>#</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO (mittelgradig / schwer), Summe (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)	262.000 bis 272.000	230.000 bis 241.000
Patientenzahl der <sup>#</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO (mittelgradig, ca. 60 % aller medikamentös therapierten Patienten)	156.000 bis 165.000	137.000 bis 146.000
Patientenzahl der <sup>#</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO (schwer, ca. 40 % aller medikamentös therapierten Patienten)	106.000 bis 108.000	93.000 bis 95.000
Quelle: Werte sind auf 1.000 Patienten gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b)		
Def. <sup>#</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie) = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“)		
Populationsbezug für BRD ist Destatis (2014) und für GKV ist BMG (2014)		
N = Anzahl, VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin		

Die ermittelte Zielpopulation (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie) Vortioxetin vs. Agomelatin (mittelschwer, schwer) entspricht insgesamt in der Wohnbevölkerung ca. 262 bis 272 Tsd. Patienten, wobei 230 bis 241 Tsd. in der GKV-Gemeinschaft sind. Die Ergebnisse zur Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin kann nach Schweregrad aufgeteilt werden. Die Gesamtzahl der Patienten mit Major Depression in der Wohnbevölkerung und einer mittelgradigen Episode liegt bei etwa 156 bis 165 Tsd. und einer schweren Episode bei etwa 106 bis 108 Tsd. Die Gesamtzahl der Patienten mit Major Depression in der GKV-Gemeinschaft und einer mittelgradigen Episode liegt bei etwa 137 bis 146 Tsd. und einer schweren Episode bei etwa 93 bis 95 Tsd.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen Episode	Siehe <sup>#</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)	erheblich	137.000 bis 146.000
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer schweren Episode	Siehe <sup>#</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie)	nicht quantifizierbar	93.000 bis 95.000

Quelle: Werte sind auf 1.000 Patienten gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a, 2015b)

Def. <sup>#</sup>Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin (Patienten mit pharmakologischer Vortherapie) = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“)

Populationsbezug für BRD ist Destatis (2014) und für GKV ist BMG (2014)

N = Anzahl, VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie in Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die epidemiologischen Daten für Patienten mit Major Depression in einer mittelgradigen und schweren Episode (mit pharmakologischer Vortherapie) ergibt für die GKV-Gemeinschaft eine Patientengruppe mit therapeutischem bedeutsamem Zusatznutzen mit Vortioxetin gegenüber Agomelatin von insgesamt etwa 230 Tsd. Erwachsenen (137 Tsd. + 93 Tsd. = 230 Tsd.) bis 241 Tsd. Erwachsenen (146 Tsd. + 95 Tsd. = 241 Tsd.).

In der GKV-Gemeinschaft ist für die Patientengruppe mit pharmakologischer Vortherapie der therapeutische Zusatznutzen bei der Behandlung mit Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Agomelatin belegt (siehe Modul B Abschnitt 4.4.3). Der Zusatznutzen durch die Behandlung mit Vortioxetin ist für Patienten insgesamt von erheblicher therapeutischer Relevanz.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und*

*Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung des Krankheitsbildes und Beschreibung des therapeutischen Bedarfs**

Am 13. Oktober 2014 wurde eine systematische Leitlinienrecherche in Online-Leitliniendatenbanken und auf den Internetpräsenzen medizinischer Fachgesellschaften durchgeführt. Da im vorliegenden Dossier auf die Versorgungssituation in Deutschland abgezielt wird, wurde auf eine Ausweitung der Recherche auf internationale Leitlinien verzichtet. Sofern eine Freitextsuche möglich war, wurde der Suchbegriff „depression“ eingegeben. Folgende Leitliniendatenbanken und Internetpräsenzen der medizinischen Fachgesellschaften wurden berücksichtigt:

#### Leitliniendatenbanken

- Deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinien.de
- Versorgungsleitlinien.de
- Evidence
- Arztbibliothek

#### Medizinische Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

- Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. (DGPs)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)
- Bundesdirektorenkonferenz- Verband leitender Ärztinnen und Ärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie (BDK)
- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP)

Bei der Suche wurde die „S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Version 1.3 Januar 2012“ (DGPPN 2012) als relevant identifiziert. Diese S3-Leitlinie wurde als Informationsgrundlage für alle Teile des Abschnitts 3.2.1 herangezogen. Eine detaillierte Aufstellung der Datenbanken, Suchbegriffe und Ergebnisse der Leitlinienrecherche ist in einem separaten Dokument hinterlegt (Lundbeck 2014).

Ergänzend zur systematischen Leitlinienrecherche wurde eine unsystematische Freihandsuche in Literaturdatenbanken und auf den Internetpräsenzen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Robert Koch Instituts (RKI) durchgeführt.

### **Recherche und Auswahl von Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz**

Zur Identifikation epidemiologischer Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Major Depression, nach Schweregrad unterteilt, wurde am 13. August 2014 eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank Medline ohne Einschränkung des Suchzeitraums durchgeführt. Tabelle 3-15 dokumentiert die verwendeten Suchbegriffe. Die Suche der Begriffe für die Spalten „Indikation“ und „Epidemiologie“ wurde auf „Title/Abstract“ beschränkt.

Tabelle 3-15: Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz

Operator	Indikation (AND)	Epidemiologie	Land
OR	unipolar* depression*	prevalence [MeSH Terms]	deutsch*
OR	unipolar* depressive disorder*	prevalen*	german*
OR	major depression	Prävalenz	europ*
OR	major depressive episode*	Prävalenz	
OR	major depressive disorder [MeSH Terms]	incidence[MeSH Terms]	
OR	depressive Störung	Inzidenz	
OR	depressive Stoerung	epidemiology [MeSH Terms]	
OR	depressive Episode	epidemiolog*	
OR	majore Depression		

Abkürzungen: MeSH: Medical Subjects Heading

Die Publikationen wurden anhand der in Tabelle 3-16 dargestellten Ausschlusskriterien in einem ersten Schritt anhand des Titels und der Zusammenfassung von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert. Potentiell relevante Publikationen wurden in einem zweiten Schritt von zwei Reviewern im Volltext gesichtet und bewertet.

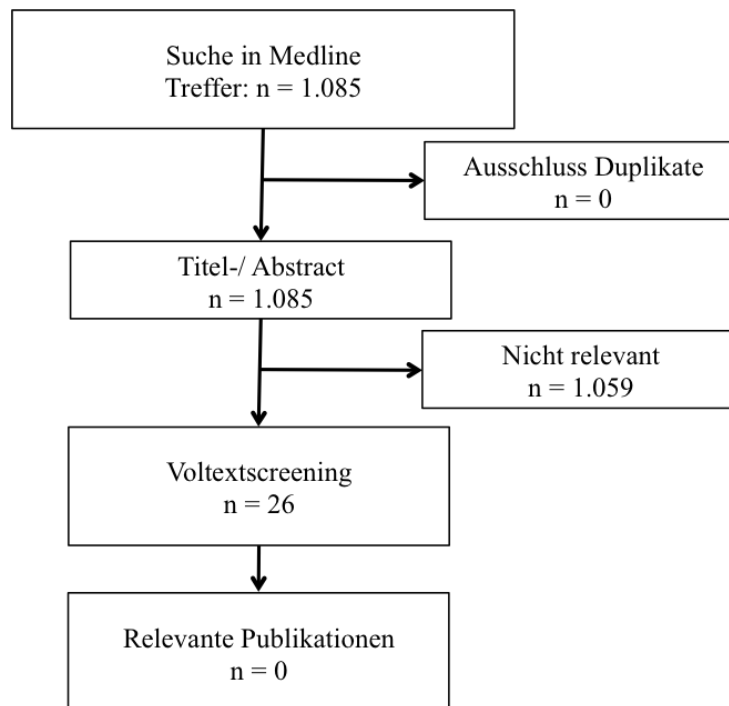
Tabelle 3-16: Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche

	Ausschlussgrund
A1	Unpassende Studienpopulation
A2	Unpassendes Studiendesign
A3	Publikation ohne relevante Information
A4	erneuerte Doppelpublikation
A5	Unpassende Studiendauer
A6	Unpassende Indikation
A7	Erhebungsinstrumente nicht validiert
A8	Unpassende Fragestellung
A9	Unpassender Publikationstyp
A10	Vorbehandlung mit Psychotherapie, oder Medikamenten außer Antidepressiva

In der nachfolgenden Abbildung sind das Schema des Vorgehens und die Ergebnisse dargestellt.



Abbildung 3-1: Flow-Chart der systematischen Literaturrecherche



Überdies wurde eine unsystematische Freihandsuche im Internet und auf den Internetpräsenzen des G-BA, des IQWiG, des RKI und von Krankenkassen durchgeführt.

Abbildung 3-2: Flow-Chart der Freihandrecherche zur Prävalenz

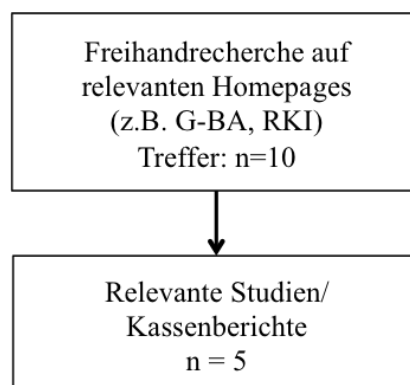


Tabelle 3-17: Ausschluss von Studien aus Literatur- und Freihandresearche (Schritt 1)

<b>Autor</b>	<b>Studie</b>	<b>Jahr</b>	<b>Einschluss/Ausschluss</b>
Jacobi 2004b, Wittchen 2001	Bundesgesundheitsurvey 1998/99	1998/ 1999	E
Erhart/von Stillfried 2012	Analyse regionaler Unterschiede in der Prävalenz und Versorgung depressiver Störungen auf Basis vertragsärztlicher Abrechnungsdaten	2007	E
RKI 2011	Gesundheit in Deutschland aktuell 2009 (GEDA 2009)	2008/2009	A4
RKI 2012	Gesundheit in Deutschland aktuell 2010 (GEDA 2010)	2009/2010	E
Busch 2013	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)	2008-2011	E
DAK 2005	DAK Gesundheitsreport 2005	2004	A1
TK 2008	Gesundheitsreport. Auswertungen 2008. Arbeitsunfähigkeiten und Arzneiverordnungen. Schwerpunkt: Psychische Störungen	2006	A1
GEK 2007	GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung 2007. Auswertung der GEK Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt Ambulante Psychotherapie	2006	A1
GEK 2008	GEK-Report ambulant-ärztliche Versorgung 2008. Auswertung der GEK Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt Erkrankungen und zukünftige Ausgaben	2007	A1
Melchior 2014	Studie der Bertelsmann-Stiftung	2014	E

Fünf epidemiologische Studien zur Prävalenz der Major Depression sind ermittelt worden.

Tabelle 3-18: Ausschluss von Studien aus Literatur- und Freihandresearch (Schritt 2)

Studie	Ausschlussgrund
I. Bundesgesundheitsurvey (BGS) (RKI 2010)	Kein Schweregrad (mittelgradig / schwer) bei Major Depression
II. Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) (RKI 2012)	Kein Schweregrad (mittelgradig / schwer)
III. Studie zur Gesundheit in Deutschland (DEGS1) (Jacobi et al 2014)	Kein Schweregrad (mittelgradig / schwer), siehe eingeschlossene Studien „Wittchen et al (2014)“
IV. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) (Erhart/von Stillfried 2012)	Keine Major Depression verfügbar, da Studienpopulation „Depressive Störungen“ (inkl. F34.1 Dysthymie)
V. Studie der Bertelsmann-Stiftung (Melchior et al. 2014)	Einschluss

### Ergebnisse von Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz

Melchior et al. (2014) ist zur Darstellung der Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 und zur weiteren Berechnung der Zielpopulation und der Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen für Vortioxetin in den Abschnitten 3.2.4 bis 3.2.5 verwendet worden. Die Erhebung von Melchior et al. beruht auf einer administrativen epidemiologischen Querschnittsuntersuchung (Sekundärdaten) von bundesweit sechs Mio. gesetzlich Krankenversicherten der Betriebskrankenkassen und Innungskrankenkassen aus den Jahren 2008 bis 2012. Routinemäßig erhobene Daten von Krankenkassen haben den Vorteil den aktuellen Versorgungsstatus und die reale Leistungsanspruchnahme von Erkrankten mit einer Major Depression, insbesondere mit Arzneimitteln, abzubilden.

Lundbeck hat ergänzend Prof. Wittchen von der Technischen Universität Dresden (TU Dresden) mit einer Stellungnahme zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Major Depression beauftragt (Wittchen et al. 2014). Wittchen et al. 2014 ist zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und zur Berechnung der Zielpopulation und der Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen in den Abschnitten 3.2.4 bis 3.2.5 neben Melchior et al. (2014) verwendet worden. Wittchen et al. 2014 beruht auf einer Sonderauswertung der Studie zur Gesundheit in Deutschland (DEGS1) (Jacobi et al. 2014). Die DEGS1-Studie ist eine epidemiologische Querschnittsuntersuchung (Primärdaten), in der ausgewählte Bevölkerungsgruppen mittels standardisierter Befragungs-Instrumente klinisch beurteilt wurden. Die Zielpopulation der Studie waren dabei alle 18 bis 79 Jährigen, die während des Erhebungszeitraumes beim Einwohnermeldeamt mit Hauptwohnsitz in Deutschland gemeldet waren. Hierbei wurden auch ausländische Staatsangehörigkeiten mit berücksichtigt und einbezogen. Als Grundlage der Prävalenz- und Inzidenz-Schätzungen

wurden die Daten von 5.317 Teilnehmern im DEGS1-MH verwendet. Die Prävalenzen beruhen im vorliegenden Fall auf den diagnostischen Angaben der Studienteilnehmer. Das zentrale Erhebungsinstrument der vorliegenden Studie war ein computergestütztes klinisches Interview.

### **Eigene Berechnungen zu Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 Prävalenz, Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen**

Alle eigene Analysen zur Berechnung der Bevölkerungs- und Patientenzahlen für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 werden als Referenz bereitgestellt (Lundbeck 2015a, 2015b).

Die Morbiditätsverteilung, die sich aus den epidemiologischen Studien zu Deutschland oder zur GKV ergibt, wird unabhängig vom Versichertenstatus hochgerechnet.

Die Angabe der Unsicherheit wird in allen eigenen Analysen – soweit aus der Epidemiologie verfügbar - durch Konfidenzintervalle (unteres und oberes Konfidenzintervall), Minima und Maxima sowie durch Alters- und Geschlechterstratifizierung abgebildet.

### **Berechnungsgrundlage in Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 für Bevölkerungszahl (bundesweit) und Zahl gesetzlich Krankenversicherter (GKV)**

Berechnungsgrundlage für die Bevölkerungszahl (gesamt,  $\geq 18$  Jahre) ist die Zensusdatenbank für das Jahr 2013 der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder mit Stand vom 9. Mai 2011 und Ihrer Fortschreibung zum 31.12.2013 (Destatis 2014).

Für die Ermittlung der aktuellen GKV-Versichertenzahl (gesamt,  $\geq 18$  Jahre) wird die KM 6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG 2014) mit Stand vom 1. Juli 2013 verwendet. Die empfohlene BMG-Quelle für GKV-Zahlen ist für eine aktuelle epidemiologische Analyse mit Alters- und Geschlechtergruppen nicht adäquat nutzbar, weil z.B. nicht die Zahl der Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) für Männer und Frauen zur Verfügung stehen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1. bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. ACP - American College of Physicians (2008): Using Second-Generation Antidepressants to Treat Depressive Disorders: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. In: Ann Intern Med, Bd. 149, S. 725-733.
2. AKdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (2006): Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Depression. Online im Internet unter <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Depression.pdf> (4.2.2015).
3. Alvarez, E./Perez, V./Dragheim, M./Loft, H./Artigas, F. (2012): A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. In: Int J Neuropsychopharmacol, Bd. 07/20, S. 589-600.
4. APA - American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, fifth edition. Washington London: American Psychiatric Publishing.
5. Biringer, E./Rongve, A./Lund, A. (2009): A Review of Modern Antidepressants Effects on Neurocognitive Function. In: Current Psychiatry Reviews, Bd. 5, S. 164-174.
6. BKK (2014): BKK Gesundheitsreport 2014. Online im Internet unter [http://www.bkk-dachverband.de/fileadmin/publikationen/gesundheitsreport\\_2014/BKK\\_Gesundheitsreport.pdf](http://www.bkk-dachverband.de/fileadmin/publikationen/gesundheitsreport_2014/BKK_Gesundheitsreport.pdf).
7. Blair-West, G. W./Cantor, C. H./Mellsop, G. W./Eyeson-Annan, M. L. (1999): Lifetime suicide risk in major depression: sex and age determinants. In: Journal of affective disorders, Bd. 01/11, S. 171-178.
8. BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (2014): Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung. KM6 Statistik. Online im Internet unter [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/Pflegeversicherung/Versicherte/Versicherte\\_130701.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/Pflegeversicherung/Versicherte/Versicherte_130701.pdf) (4.2.2015).
9. BPTK - Bundespsychotherapeutenkammer (2011): Psychisch kranke Menschen suchen vergeblich einen Psychotherapeuten BPTK-Studie: Behandlungskapazitäten erheblich unter dem Bedarf. Online im Internet unter <http://www.bptk.de/publikationen/bptk-spezial.html>.
10. Bromet, E./Andrade, L. H./Hwang, I./Sampson, N. A./Alonso, J./de Girolamo, G./de Graaf, R./Demyttenaere, K./Hu, C./Iwata, N./Karam, A. N./Kaur, J./Kostyuchenko, S./Lepine, J. P./Levinson, D./Matschinger, H./Mora, M. E./Browne, M. O./Posada-Villa, J./Viana, M. C./Williams, D. R./Kessler, R. C. (2011): Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. In: BMC medicine, Bd. 07/28, S. 90.
11. Bschor, T./Adli, M. (2008): Treatment of Depressive Disorders. In: Deutsches Ärzteblatt International, Bd. 105, S. 782-792.
12. Bull, S. A./Hunkeler, E. M./Lee, J. Y./Rowland, C. R./Williamson, T. E./Schwab, J. R./Hurt, S. W. (2002): Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. In: The Annals of pharmacotherapy, Bd. 03/29, S. 578-584.

13. Busch, M. A./Maske, U. E./Ryl, L./Schlack, R./Hapke, U. (2013): Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: Bundesgesundheitsblatt, Bd. 56, S. 733-739.
14. Cassano, P./Fava, M. (2004): Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. In: Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, Bd. 05/19, S. 15-25.
15. Conradi, H. J./Ormel, J./de Jonge, P. (2011): Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. In: Psychological medicine, Bd. 10/12, S. 1165-1174.
16. Coryell, W./Young, E. A. (2005): Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 04/09, S. 412-417.
17. CPA - Canadian Psychiatric Association (2004): Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. In: Can J Psychiatry, Bd. 49.
18. DAK (2005): DAK Gesundheitsreport 2005. Online im Internet unter [http://www.dak.de/dak/download/Gesundheitsreport\\_2005-1116994.pdf](http://www.dak.de/dak/download/Gesundheitsreport_2005-1116994.pdf).
19. Danner, M./Hummel, J. M./Volz, F./van Manen, J. G./Wiegard, B./Dintsios, C. M./Bastian, H./Gerber, A./Ijzerman, M. J. (2011): Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. In: International journal of technology assessment in health care, Bd. 10/19, S. 369-375.
20. Demyttenaere, K./Hemels, M. E./Hudry, J./Annemans, L. (2005): A cost-effectiveness model of escitalopram, citalopram, and venlafaxine as first-line treatment for major depressive disorder in Belgium. In: Clinical therapeutics, Bd. 03/15, S. 111-124.
21. Destatis (2014): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland auf 31.12.2013 auf Grundlage des Zensus 2011.
22. DGPPN (2012): S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung. Online im Internet unter [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-0051\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2012-01\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2012-01_01.pdf) (4.2.2015).
23. DGPPN - Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, P. N. (2004): Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Depression. Online im Internet unter [https://www.kvberlin.de/20praxis/70themen/depression/rahmenkonzept\\_iv\\_depression.pdf](https://www.kvberlin.de/20praxis/70themen/depression/rahmenkonzept_iv_depression.pdf).
24. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2014): ICD-10-WHO Version 2015: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (German Modification, Version 2015). Online im Internet unter [http://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news\\_0374.html](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news_0374.html) 319159481.html.

25. EMA - European Medicines Agency (2013): Brintellix: Assessment report for an initial marketing authorisation application.
26. Erhart, M./von Stillfried, D. (2012): Analyse regionaler Unterschiede in der Prävalenz und Versorgung depressiver Störungen auf Basis vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Online im Internet unter [http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/Bericht\\_Depressionen\\_20120529.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/Bericht_Depressionen_20120529.pdf).
27. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Modellprojekt Verfahren zur verbesserten Versorgungsorientierung am Beispielthema Depression. Online im Internet unter [http://www.gerechte-gesundheit.de/fileadmin/user\\_upload/sonstiges/2011-02-17\\_Versorgungsorientierung\\_Bericht.pdf](http://www.gerechte-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/sonstiges/2011-02-17_Versorgungsorientierung_Bericht.pdf).
28. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013a): Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie.
29. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013b): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-023 vom 27. Juni 2013.
30. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-013 vom 7. Mai 2014.
31. Garcia-Toro, M./Medina, E./Galan, J. L./Gonzalez, M. A./Maurino, J. (2012): Treatment patterns in major depressive disorder after an inadequate response to first-line antidepressant treatment. In: BMC psychiatry, Bd. 09/20, S. 143.
32. GEK (2007): GEK-Report ambulante-ärztliche Versorgung 2007. Auswertung der GEK Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt Ambulante Psychotherapie. Online im Internet unter [http://www.lpk-bw.de/archiv/news2008/pdf/071130\\_gek\\_report\\_2007.pdf](http://www.lpk-bw.de/archiv/news2008/pdf/071130_gek_report_2007.pdf).
33. GEK (2008): GEK-Report ambulante-ärztliche Versorgung 2008. Auswertung der GEK Gesundheitsberichterstattung. Schwerpunkt Erkrankungen und zukünftige Ausgaben. Online im Internet unter [http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2009/09\\_0115-GEK-Report-ambulante-aerztliche-Versorgung/PDF-GEK-Report-ambulante-aerztliche-Versorgung](http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2009/09_0115-GEK-Report-ambulante-aerztliche-Versorgung/PDF-GEK-Report-ambulante-aerztliche-Versorgung).
34. Ginsberg, L. D. (2009): Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. In: CNS spectrums, Bd. 04/20, S. 8-14.
35. Goeldner, C./Ballard, T. M./Knoflach, F./Wichmann, J./Gatti, S./Umbricht, D. (2013): Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. In: Neuropharmacology, Bd. 09/21, S. 337-346.

36. Gorwood, P./Corruble, E./Falissard, B./Goodwin, G. M. (2008): Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. In: The American journal of psychiatry, Bd. 04/03, S. 731-739.
37. Greer, T. L./Kurian, B. T./Trivedi, M. H. (2010): Defining and measuring functional recovery from depression. In: CNS drugs, Bd. 03/20, S. 267-284.
38. Günther, O. H./Friemel, S./Bernert, S./Matschinger, H./Angermeyer, M. C./Konig, H. H. (2007): [The burden of depressive disorders in Germany - results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD)]. In: Psychiatrische Praxis, Bd. 09/07, S. 292-301.
39. Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Bd. 02/01, S. 56-62.
40. Härter, M./Schneider, F./Gaebel, W./Berger, M. (2003): Versorgungsleitlinien für depressive Störungen in der ambulanten Praxis. In: Z Ärztl Fortbild Quallsich, Bd. 97, S. 16-35.
41. Hegerl, U. (2005): Depression und Suizidalität. In: Verhaltenstherapie, Bd. 15, S. 6-11.
42. ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement (2013): Health care guideline: major depression in adults in primary care. Online im Internet unter <https://www.icsi.org/asset/fnhdm3/Depr-Interactive0512b.pdf>.
43. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen - Vorbericht.
44. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen.
45. Jacobi, F./Wittchen, H. U./Holting, C./Hofler, M./Pfister, H./Muller, N./Lieb, R. (2004a): Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). In: Psychological medicine, Bd. 34, S. 1-15.
46. Jacobi, F./Hoyer, J./Wittchen, H. U. (2004b): Seelische Gesundheit in Ost und West: Analysen auf der Grundlage des Bundesgesundheitsveys. In: Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Bd. 33, H. 4, S. 251-260.
47. Jacobi, F./Höfler, M./Strehle, J./Mack, S./Gerschler, A./Scholl, L./Busch, M. A./Maske, U./Hapke, U./Gaebel, W./Maier, W./Wagner, M./Zielasek, J./Wittchen, H. U. (2014): Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). In: Nervenarzt, Bd. 85, S. 77-87.



48. KBV - Kassenärztliche Bundesvereinigung (2008): Vereinbarung über die Anwendung von Psychotherapie in der vertragsärztlichen Versorgung (Psychotherapie-Vereinbarung)\*.
49. Keller, M. B./Klerman, G. L./Lavori, P. W./Coryell, W./Endicott, J./Taylor, J. (1984): Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance. In: JAMA : the journal of the American Medical Association, Bd. 08/10, S. 788-792.
50. Keller, M. B./Lavori, P. W./Mueller, T. I./Endicott, J./Coryell, W./Hirschfeld, R. M./Shea, T. (1992): Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. In: Archives of general psychiatry, Bd. 10/01, S. 809-816.
51. Kessler, R. C./Berglund, P./Demler, O./Jin, R./Koretz, D./Merikangas, K. R./Rush, A. J./Walters, E. E./Wang, P. S. (2003): The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). In: JAMA : the journal of the American Medical Association, Bd. 06/19, S. 3095-3105.
52. Lönnqvist, J. (2000): Psychiatric Aspects of suicidal behaviour: depression. In: Hawton, K./van Heeringen, K. (Hg.): The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide. John Wiley & Sons, Ltd.
53. Lundbeck (2014): Leitlinienrecherche auf deutschen Webseiten zur Behandlung der Major Depression bei Erwachsenen. Stand vom 13.10.2014.
54. Lundbeck/Brintellix (2015): Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
55. Lundbeck GmbH (2015a): Berechnung der Patientenzahlen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 auf Basis der Bertelsmann-Studie (Melchior et al 2014).
56. Lundbeck GmbH (2015b): Berechnung der Patientenzahlen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 auf Basis der DEGS1-Studie nach Wittchen et al (2014).
57. McIntyre, R. S./Konarski, J. Z./Mancini, D. A./Fulton, K. A./Parikh, S. V./Grigoriadis, S./Grupp, L. A./Bakish, D./Filteau, M. J./Gorman, C./Nemeroff, C. B./Kennedy, S. H. (2005): Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAMD-7 scale. In: CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, Bd. 11/23, S. 1327-1334.
58. Melchior, H./Schulz, H./Härter, M. (2014): Faktencheck Gesundheit. Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen.
59. Möller-Leimkühler, A. M. (2000): Männer und Depression: geschlechtsspezifisches Hilfesuchverhalten. In: Fortschr Neurol Psychiat, Bd. 68, S. 489-495.
60. Neumann, N. U./Schulte, R. M. (1988): Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala - Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung. In: Psycho, Bd. 14, S. 911-924.

61. NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2009): Clinical guideline 90. depression in adults- the treatment and management of depression in adults.
62. NZGG - New Zealand Guidelines Group (2008): identification of common mental disorders and management of depression in primary care.
63. Papakostas, G. I. (2010): The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 04/14, S. e03.
64. Paykel, E. S./Brugha, T./Fryers, T. (2005): Size and burden of depressive disorders in Europe. In: European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, Bd. 06/14, S. 411-423.
65. Riihimäki, K./Vuorilehto, M./Melartin, T./Haukka, J./Isometsä, E. (2014): Incidence and predictors of suicide attempts among primary-care patients with depressive disorders: a 5-year prospective study. In: Psychological medicine, S. 1-12.
66. RKI (2008): Heft 41. Psychotherapeutische Versorgung.
67. RKI (2011): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2009 (GEDA 2009). Online im Internet unter <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf>.
68. RKI (2012): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2010 (GEDA 2010). Online im Internet unter <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?blob=publicationFile>.
69. RKI - Robert Koch-Institut (2006): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Online im Internet unter [http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc\\_them\\_rech?tk=200&tk2=240&p\\_uid=gast&p\\_aid=&p\\_sp\\_rache=D&cnt\\_ut=1&ut=240](http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=200&tk2=240&p_uid=gast&p_aid=&p_sp_rache=D&cnt_ut=1&ut=240).
70. RKI - Robert Koch-Institut (2010): Heft 51. Depressive Erkrankungen.
71. Rush, A. J./Trivedi, M. H./Wisniewski, S. R./Stewart, J. W./Nierenberg, A. A./Thase, M. E./Ritz, L./Biggs, M. M./Warden, D./Luther, J. F./Shores-Wilson, K./Niederehe, G./Fava, M. (2006a): Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression (2006a). In: The New England journal of medicine, Bd. 03/24, S. 1231-1242.
72. Rush, A. J./Trivedi, M. H./Wisniewski, S. R./Nierenberg, A. A./Stewart, J. W./Warden, D./Niederehe, G./Thase, M. E./Lavori, P. W./Lebowitz, B. D./McGrath, P. J./Rosenbaum, J. F./Sackeim, H. A./Kupfer, D. J./Luther, J./Fava, M. (2006): Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report (2006b). In: The American journal of psychiatry, Bd. 11/01, S. 1905-1917.

73. Sass, H./Wittchen, H. U./Zaudig, M./Houben, I. (2003): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - Textrevision.
74. Sonnenberg, C. M./Deeg, D. J./van Tilburg, T. G./Vink, D./Stek, M. L./Beekman, A. T. (2013): Gender differences in the relation between depression and social support in later life. In: International psychogeriatrics / IPA, Bd. 07/28, S. 61-70.
75. Spijker, J./de Graaf, R./Bijl, R. V./Beekman, A. T./Ormel, J./Nolen, W. A. (2002): Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). In: The British journal of psychiatry : the journal of mental science, Bd. 09/03, S. 208-213.
76. Thornicroft, G./Sartorius, N. (1993): The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. In: Psychological medicine, Bd. 11/01, S. 1023-1032.
77. TK (2008): TK Gesundheitsreport 2008 - Schwerpunktthema: Psychische Störungen. Online im Internet unter <https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/48834/Datei/633/Gesundheitsreport-7.pdf>.
78. Trivedi, M. H./Rush, A. J./Wisniewski, S. R./Nierenberg, A. A./Warden, D./Ritz, L./Norquist, G./Howland, R. H./Lebowitz, B./McGrath, P. J./Shores-Wilson, K./Biggs, M. M./Balasubramani, G. K./Fava, M. (2006): Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. In: The American journal of psychiatry, Bd. 01/05, S. 28-40.
79. Wittchen, H. U./Jacobi, F. (2001): Die Versorgungssituation psychischer Störungen in Deutschland. Eine klinisch-epidemiologische Abschätzung anhand des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. In: Bundesgesundheitsblatt, Bd. 44, H. 10, S. 993-1000.
80. Wittchen, H. U./Uhmann, S. (2010): The timing of depression: an epidemiological perspective. In: Medicographia, Bd. 32, S. 115-125.
81. Wittchen, H. U./Asselmann, E./Strehle, J./Höfler, M. (2014): Wissenschaftliche Stellungnahme zur Prävalenz und Inzidenz depressiver Störungen in Deutschland.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	kontinuierlich	184	1
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	kontinuierlich	184	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Def. Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).</p> <p>VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Zulassung und G-BA-Vorgaben für Arzneimitteltherapie

Vortioxetin und Agomelatin sind beide für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a: 1, Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1). Eine Antidepressiva Therapie der Major Depression bei Erwachsenen ist nach Angaben des G-BA nur für Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Episode der Major Depression anzuwenden (GBA 2013; GBA 2014).

Das Anwendungsgebiet von Brintellix<sup>®</sup> umfasst zwei Zielpopulationen, die entsprechend in den Modulen A und B dargestellt werden:

- Modul A: Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. die bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges

therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben (ohne Vorbehandlung).

- Modul B: Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“; mit Vorbehandlung).

### **Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung**

Vortioxetin und Agomelatin sollen gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen werden. Somit ergibt sich für beide Medikamente ein kontinuierlicher Behandlungsmodus mit einer Behandlungsdauer je Behandlung von einem Tag. Es macht dabei keinen Unterschied, ob die Patienten an einer mittelgradigen oder schweren Episode der Major Depression erkrankt sind (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a: 1, Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1).

### **Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr**

Die Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr mit einem Antidepressivum wie Vortioxetin oder Agomelatin ist von der Symptomatik und der Dauer der einzelnen Episode der Major Depression der Patienten abhängig. Generell lässt sich die Therapie von Episoden einer Major Depression in die Erkrankungsphasen Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe unterteilen (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Verläufe einer Major Depression können sich patientenindividuell deutlich unterscheiden (DGPPN 2012: 75, 77). In Abhängigkeit von der Symptomatik und dem Einsetzen der antidepressiven Wirkung der Antidepressiva sind unterschiedliche Behandlungszeiträume theoretisch möglich.

In den Fachinformationen von Vortioxetin und Agomelatin ist die Dauer der Behandlung bei beiden Medikamenten beschrieben. In beiden Fachinformationen werden Behandlungszeiträume von mindestens sechs Monaten empfohlen, siehe Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Behandlungszeitraum bei Vortioxetin und Agomelatin

Vortioxetin	Agomelatin (Valdoxan®)
Nachdem die Depressionssymptome abgeklungen sind, wird zur Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirkung eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten empfohlen	<b>Dauer der Anwendung</b> Der antidepressive Effekt setzt normalerweise Patienten mit einer Depression sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.
Quelle: Lundbeck/Brintellix® 2015a: 1, Servier/Valdoxan® 2014: 1	

Auf Basis von Verordnungsdaten aus dem ärztlichen Versorgungsalltag der Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Major Depression lässt sich gegenwärtig ein Behandlungszeitraum mit Antidepressiva von durchschnittlich 184 Behandlungstagen pro Jahr (unabhängig vom Einzelwirkstoff) ermitteln, siehe Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient (DoT) pro Jahr bei Major Depression (mittelgradig, schwer)

	GKV 2011 MW (n)	GKV 2012 MW (n)	GKV 2013 MW (n)
Behandlungstage (DoT) berechnet auf Basis von DDD pro Patient mit Major Depression ( $\geq 18$ ) - in mittelgradiger Episode (ICD-10-Code F 32.1, F 33.1) - in schwerer Episode (ICD-10-Code F 32.2, F 33.2)	184	182	187
<b>= 184 Behandlungstage pro Patient (durchschnittliche Anzahl Behandlungstage pro Patient pro Jahr 2011 bis 2013)</b>			
Quelle: Eigene (ungewichtete) Mittelwert-Berechnung basierend auf IMS® Disease Analyzer – Complete 09 / 2014 – Neurologen/ Psychiater, HAPIs der IMS Health GmbH (IMS 2015: 11).			
Def. DoT = Behandlungstage pro Patient Def. DDD = Defined Daily Dosage Def. ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Def. HAPIs = Hausärztlich tätige Allgemeinärzte, Praktiker und Internisten			
MW = Mittelwert, n = Absolute Anzahl GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Wie Tabelle 3-21 zeigt, liegt in der realen Verordnungspraxis der ambulant-ärztlichen GKV-Versorgung der Jahre 2011 bis 2013 die durchschnittliche Anzahl an Behandlungstagen pro Kalenderjahr bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Major Depression in einer Spanne

von 182 bis 187 Behandlungen. Pro Kalenderjahr betrachtet liegt die Zahl der Behandlungstage mit Antidepressiva relativ konstant bei 184 Behandlungstagen, d.h. bei etwas mehr als sechs Monaten.

Für weiterführende Informationen zur den ausgewerteten Verordnungsdaten basierend auf dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer der IMS Health GmbH siehe Abschnitt 3.2.6 zur Informationsbeschaffung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungs- modus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	kontinuierlich	184
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	kontinuierlich	184
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Def. <sup>++</sup>Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).</p> <p>VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin</p>			

Vortioxetin und die zweckmäßige Vergleichstherapie Agomelatin werden kontinuierlich einmal pro Tag eingenommen. Bei beiden Medikamenten kann man davon ausgehen, dass sie



unabhängig vom Schweregrad an 184 Behandlungstagen bzw. in einem Behandlungszeitraum von etwas mehr als 6 Monaten im Jahr einzunehmen sind.

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	184	10 mg	DDD: 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10 mg x [184] = 1.840 mg
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	184	25 mg	DDD: 25 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 25 mg x [184] = 4.600 mg
Def. mg = Milligramm, DDD = Defined Daily Dosage				
Def. <sup>++</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).				
VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### **Vortioxetin**

Für Vortioxetin liegt eine Defined Daily Dosage (DDD) vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation (DIMDI) anhand der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation (ATC-Klassifikation) für das Jahr 2015 bisher nicht vor (DIMDI 2015). Nach Angaben der World Health Organisation (WHO) aus dem Jahr 2013 beträgt die DDD 10 mg (WHO 2013). Die empfohlene Dosis von Vortioxetin bei Erwachsenen unter 65 Jahren beträgt nach aktueller Fachinformation ebenfalls 10 mg Wirkstoffmenge pro Behandlungstag (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a: 1). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient und Kalenderjahr bei einem Behandlungszeitraum von 184 Tagen beträgt demnach 1.840 mg (10 mg x 184,0 Tage).

Nach aktueller Fachinformation kann abhängig vom Ansprechen des Patienten die empfohlene 10 mg Vortioxetin Dosierung auf 20 mg Vortioxetin erhöht oder auf 5 mg Vortioxetin gesenkt werden. Bei älteren Patienten über 65 Jahren beträgt die empfohlene Dosierung 5 mg Vortioxetin (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a: 1).

### **Agomelatin**

Für Agomelatin kann die DDD anhand der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation für das Jahr 2015 des DIMDI ermittelt werden (DIMDI 2015). Die DDD beträgt 25 mg Wirkstoffmenge pro Behandlungstag, so wie in der Fachinformation auch angeführt (Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient und Kalenderjahr beträgt bei einem Behandlungszeitraum von 184 Tagen demnach 4.600 mg (25 mg x 184 Tage).

Nach aktueller Fachinformation kann abhängig vom Ansprechen des Patienten die empfohlene 25 mg Agomelatin Dosierung auf 50 mg Agomelatin erhöht werden. Eine Dosisanpassung hinsichtlich des Alters ist nicht erforderlich (Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich*

die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	199,31 € (10 mg x 98 Tabletten) PZN 10410360  DDD-Anzahl pro Packung = 98	187,11 € bzw. 1,91 € pro DDD  (187,11 € / 98 DDD = 1,91 € pro DDD)
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	199,31 € (25 mg x 98 Tabletten) PZN 09003885  DDD-Anzahl pro Packung = 98	187,11 € bzw. 1,91 € pro DDD  (187,11 € / 98 DDD = 1,91 € pro DDD)
Quelle: Eigene Berechnungen von Lundbeck (2015a), Lauer-Fischer (2015) (Stand: 15.03.2015)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Vortioxetin

Die Kosten pro Packung für Vortioxetin sind abhängig von Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße. Vortioxetin wird in Deutschland in einer Wirkstärke von 5, 10 und 20 mg in zwei Packungsgrößen von 28 Tabletten (N2-Packung) und 98 Tabletten (N3-Packung) angeboten. Zusätzlich steht den Patienten eine 20 mg Tropfenlösung zur Verfügung. Der Verbrauch pro Gabe Vortioxetin beträgt nach aktueller Fachinformation 10 mg Wirkstoffmenge pro Behandlungstag (Lundbeck/Brintellix® 2015a: 1). Für eine tägliche Gabe von 10 mg Wirkstoffmenge kommt die Packung mit 20 mg Wirkstärke nicht in Frage, da die Tabletten nicht teilbar sind (Lundbeck/Brintellix® 2015b: 1).

Zur Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte werden für Vortioxetin der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) ist die

wirtschaftlichste Packung von Vortioxetin die N3-Packung mit 98 Tabletten in der 10 mg Wirkstärke. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) dieser Packung beträgt aktuell 199,31 €

Die Kosten der wirtschaftlichsten Packung Vortioxetin aus Sicht der GKV betragen demnach **187,11 €** (199,31 € - 1,77 € - 10,43 € = 187,11 €). Dies entspricht GKV-Kosten von **1,91 € pro DDD [10 mg]** (187,11 € / 98 DDD = 1,91 € pro DDD).

### Agomelatin

Die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise für die zweckmäßige Vergleichstherapie Agomelatin sind der Lauer-Taxe online mit Stand vom 15. März 2015 entnommen (Lauer-Fischer 2015). Für eine tägliche Gabe von 25 mg Agomelatin kommen lediglich Packungen mit einer Wirkstärke von 25 mg in Betracht, da derzeit andere Wirkstärken nicht angeboten werden (Lauer-Fischer 2015).

Zur Berechnung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte werden für Agomelatin der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) in Höhe von 7 % des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) in Höhe von 1,77 € in Abzug gebracht. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) ist die wirtschaftlichste Packung von Agomelatin die N3-Packung mit 98 Tabletten in der 25 mg Wirkstärke. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) dieser Packung beträgt aktuell 199,31 €

Die Kosten der wirtschaftlichsten Packung Agomelatin aus Sicht der GKV betragen demnach **187,11 €** (199,31 € - 1,77 € - 10,43 € = 187,11 €). Dies entspricht GKV-Kosten von **1,91 € pro DDD [25 mg]** (187,11 € / 98 DDD = 1,91 € pro DDD).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung*

*zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich eines Serotonin-Syndroms oder eines Suizid-Risikos	n.z.	n.z.
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich der Leberfunktion (empfohlen) und eines Suizid-Risikos	n.z.	n.z.
Def. n.z.= nicht zutreffend				
Def. <sup>++</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).				
VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Auf Basis der jeweiligen Fachinformationen fallen bei der Arzneimitteltherapie von Patienten mit mittelgradigen und schweren Depression mit Vortioxetin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Agomelatin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die eine

Vergütung außerhalb der quartalsbezogenen Grundpauschalen für Haus- oder Fachärzte notwendig machen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a, Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014).

### Vortioxetin

Laut Fachinformation wird bei der Arzneimitteltherapie mit Vortioxetin eine engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich eines Serotonin-Syndroms oder eines Suizid-Risikos notwendig, die im Laufe der Behandlung entstehen können (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a: 1).

Über die quartalsbezogenen Grundpauschalen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) für Haus- und Fachärzte mit den EBM-Ziffern 03000, 0212101 und -2 sowie 021214 und -5 wird die engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich eines Serotonin-Syndroms oder eines Suizid-Risikos bereits vergütet (KBV 2015: 1).

### Agomelatin

Laut Fachinformation werden bei der Arzneimittelbehandlung mit Agomelatin regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Leberfunktion nach 3, 6, 12 und 24 Wochen empfohlen, jedoch sind diese aus ärztlicher Sicht nicht verpflichtend (Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1). Auch ist eine engmaschige ärztliche Überwachung der Patienten hinsichtlich eines Suizid-Risikos im Laufe der Behandlung der depressiven Erkrankung nötig, vergleichbar mit Vortioxetin. Diese GKV-Leistung ist über die quartalsbezogenen Grundpauschalen des EBM jedoch schon vergütet und kann nicht gesondert beansprucht werden (Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
n.z.	n.z.
Def. n.z.= nicht zutreffend	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Auf Basis der Fachinformationen fallen bei der Arzneimitteltherapie von Patienten mit mittelgradigen und schweren Depression mit Vortioxetin und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie Agomelatin keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die eine zusätzliche Vergütung außerhalb der quartalsbezogenen Grundpauschalen für Haus- oder Fachärzte notwendig machen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a, Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014).

*Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*(Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich eines Serotonin-Syndroms oder eines Suizid-Risikos	n.z.	n.z.
<sup>®</sup> Agomelatin Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen / schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	engmaschige Überwachung der Patienten hinsichtlich der Leberfunktion (empfohlen) und eines Suizid-Risikos	n.z.	n.z.
<p>Def. n.z.= nicht zutreffend</p> <p>Def. <sup>++</sup>Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).</p> <p>VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin</p>				

### **Zusätzliche GKV-Leistungen bei Antidepressiva aufgrund fehlenden Zusatznutzens im Endpunkt Remission**

Das IQWiG hat im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung von Antidepressiva (Auftrag G09-01) erhebliche Kosteneinsparungen aus GKV-Sicht für den Endpunkt Remission bei depressiven Patienten bestätigt (IQWiG 2012, IQWiG 2013), siehe Tabelle 3-28.



Tabelle 3-28: Raten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie bei Nicht-Erreichen des Endpunkts Remission (in %) nach IQWiG 2012 und 2013

	Remitter-Patient (mittelgradig, schwer) MW (in %)	Non-Remitter-Patient (mittelgradig, schwer) MW (in %)
Jährliche Krankenhaus-Rate (in %) (Basis: Kosten pro Fall 9.730 €)	0 %	7,5 %
Jährliche Krankengeld-Rate (in %) (Basis: Kosten pro Fall 3.118 €)	0 %	14 %
Jährliche ambulante PT-Rate (in %) (Basis: Kosten pro Fall 1.454 €)	0 %	15 %
Quelle: IQWiG 2012, IQWiG 2013 sowie eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015b)		
MW = Mittelwert, PT = Psychotherapie		
Def. Remission: Unterschreitung des Schwellenwerts auf einer der Depressionsskalen (MADRS, HAMD <sub>17</sub> ), so dass die Patienten die Kriterien einer Depression nicht mehr erfüllen (siehe Abschnitt 3.2.1: 8, 9 und IQWiG 2013: 18)		

Wie Tabelle 3-28 zeigt, kommen 7,5 % der Patienten einer Non-Remitter-Gruppe in eine Krankenhausbehandlung, wohingegen kein Patient der Remitter-Gruppe eine Krankenhausbehandlung benötigt. Wenn depressive Patienten nicht remittieren und eine Krankenhausbehandlung nötig ist, dann entstehen aus GKV-Sicht hohe Ausgaben von ca. 9.730 € pro Krankenhausfall. Ergänzend entstehen bei 14 % der Non-Remitter Krankengeldzahlungen in Höhe von 3.118 € pro Patient, weil sie länger als 42 Tage arbeitsunfähig werden (durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit 88 Tage minus 42 Tage Lohnfortzahlung = 46 Tage Krankengeldzahlungen). Für Patienten, die nicht-remittieren, entstehen zudem noch im Lauf der Erkrankung Ausgaben für ambulante Psychotherapie von 1.454 € pro Patient und Jahr. Details zu allen Eingabedaten und den entsprechenden Kalkulationen sind in der Referenz Lundbeck (2015b) hinterlegt.

Vortioxetin weist gegenüber Agomelatin einen therapeutischen Zusatznutzen, der klinisch relevant ist, im Endpunkt Remission für die Akutphase der Erkrankung auf (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). In Tabelle 3-29 ist der Remissions-Unterschied von Vortioxetin gegenüber Agomelatin dargestellt.

Tabelle 3-29: Zusatznutzen im Endpunkt Remission von Vortioxetin vs. Agomelatin

	$\Delta$ Risk ratio (RR) MW [95% KI]	$\Delta$ Risk Differenz (in %) MW [95% KI]
Zusatznutzen im Endpunkt Remission von Vortioxetin gegenüber Agomelatin	1,40 [1,15; 1,70]	16,0 [7,0; 24,0]
Quelle: Werte für $\Delta$ - Risk Differenz (in %) sind gerundet		
Abschnitt 4.3.1, Modul B sowie Lundbeck (2013: 8)		
MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall		

In Tabelle 3-29 ist das Ergebnis für den Remission-Unterschied von Vortioxetin gegenüber Agomelatin anhand der therapeutischen Zusatznutzens für Remission dargestellt. Der therapeutische Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Agomelatin im klinischen Endpunkt Remission beträgt 1,40 gemessen in Risk Ratio und 16,0 % als absolute Differenz in mehr Remittern unter Vortioxetin als unter Agomelatin (siehe Abschnitt 4.3.1).

Auf Basis der Raten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie bei Nicht-Erreichen des Endpunkts Remission (in %) ergeben sich aus Sicht der GKV erhebliche Mehrkosten für das therapeutisch unterlegene Agomelatin in einem Behandlungszeitraum von 184 Behandlungstagen, siehe Tabelle 3-30.

Tabelle 3-30: Zusätzliche Patientenfälle und GKV-Kosten bei Agomelatin-Behandlung in 184 Behandlungstagen

$\Delta$ Non-Remitter pro 10.000 AGO-Patienten im Vergleich zu VTX N	Kosten pro Fall (Non-Remitter) Euro	Zusätzliche Fälle pro 10.000 AGO-Patienten (Non-Remitter) im Vergleich zu VTX N	Zusätzliche GKV-Kosten pro 10.000 AGO-Patienten im Vergleich zu VTX N
1.600	Krankenhaus-Fall 9.730 €	+61	593.530 €
	Krankengeld-Fall 3.118 €	+113	352.334 €
	Ambulante PT-Fälle 1.454 €	+121	175.934 €
Zusätzliche GKV-Kosten pro 10.000 AGO-Patienten, Gesamtsumme			1.121.798 €
<b>GKV-Kosten pro Patient (ohne Arzneimittelkosten), MW</b>			<b><u>+112,18 €</u></b>
Quelle: Eigene Berechnung von Lundbeck (2015b) für 184 Behandlungstage			
Werte für $\Delta$ - Non-Remitter (in %) sind auf ganze Patienten (N) gerundet MW = Mittelwert, N = Patientenzahl, AGO = Agomelatin; VTX = Vortioxetin, PT = Psychotherapie			

Bei 10.000 Patienten, die in einem Behandlungszeitraum von 184 Behandlungstagen mit Agomelatin statt mit Vortioxetin behandelt werden, benötigen unter Agomelatin etwa 61 Patienten mehr eine Krankenhausbehandlung als unter Vortioxetin. Hinzu kommen 113 zusätzliche Patienten, die auf Krankengeld angewiesen sind und 121 Patienten, die zusätzlich eine ambulante Psychotherapie benötigen. Für eine Behandlung von 10.000 Agomelatin-Patienten mit mittelgradiger und schwerer Depression ergeben sich dadurch zusätzliche GKV-Kosten in Höhe von 1.121.798 € insgesamt und 112,18 € pro Patient.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten (nur Arzneimittel ohne zusätzliche GKV-Leistungen aufgrund therapeutischer Unterlegenheit von <sup>®</sup>Agomelatin für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	351,77 € (184 DDD)	48,2 bis 51,4 Mio. € (n= 137.000 bis 146.000)
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	351,77 € (184 DDD)	32,7 bis 33,4 Mio. € (n= 93.000 bis 95.000)
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	*351,77 € (184 DDD)	48,2 bis 51,4 Mio. € (n= 137.000 bis 146.000)
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	*351,77 € (184 DDD)	32,7 bis 33,4 Mio. € (n= 93.000 bis 95.000)

Quelle: Werte sind gerundet; eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015c)

Def. \* = Unberücksichtigt bleiben zusätzliche GKV-Kosten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie in Höhe von + **112,18 € pro Patient**, siehe folgende Tabelle 3-32

Def. <sup>++</sup>Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“).

VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin

## Theoretische Jahrestherapiekosten pro Patient und für die Zielpopulation

### Vortioxetin

Die wirtschaftlichste Packung (N3) bei Vortioxetin aus GKV-Sicht kostet 187,11 € und enthält 98 DDD (siehe Tabelle 3-24). Bei einer Behandlungsdauer von 184 Behandlungstagen ergibt sich ein Verbrauch von Vortioxetin in Höhe von 1,88 Packungen pro Patient und Kalenderjahr. Bei Kosten von 187,11 € pro Packung ergeben sich Jahrestherapiekosten pro Patient bei einer Behandlungsdauer von etwa einem halben Jahr (184 DDD) pro Kalenderjahr von 351,77 € (Lundbeck 2015c). Zusätzliche GKV-Leistungen nach Fachinformation fallen aus Sicht der GKV nicht an.

Zur Berechnung der theoretischen Jahrestherapiekosten von Vortioxetin für die Zielpopulation werden die GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation nach Schweregrad multipliziert:

Die Zielpopulation der mittelgradigen Major Depression bei Vortioxetin vs. Agomelatin beträgt etwa 137 bis 146 Tsd. GKV-Versicherte (siehe Abschnitt 3.2.4 und Abschnitt 3.2.5). Damit ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von etwa einem halben Jahr mit 184 DDD theoretische Jahrestherapiekosten bei Vortioxetin von etwa 48,2 Mio. € bis 51,4 Mio. €

Die Zielpopulation der schweren Major Depression bei Vortioxetin vs. Agomelatin beträgt etwa 93 bis 95 Tsd. GKV-Versicherte (siehe Abschnitt 3.2.4 und Abschnitt 3.2.5). Damit ergeben sich bei einer Behandlungsdauer von etwa einem halben Jahr mit 184 DDD theoretische Jahrestherapiekosten bei Vortioxetin von etwa 32,7 Mio. € bis 33,4 Mio. €

### Agomelatin

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Agomelatin, das klinisch dem Vortioxetin unterlegen ist, verursacht im gleichen Behandlungszeitraum pro behandeltem Patient ebenso 351,77 € wie Tabelle 3-27 zeigt. Die wirtschaftlichste Packung (N3) Agomelatin enthält 98 DDD und kostet 187,11 €. Bei einer Behandlungsdauer von 184 Behandlungstagen pro Kalenderjahr ergibt sich ein Verbrauch von Agomelatin in Höhe von 1,88 Packungen pro Patient und Kalenderjahr. Bei Kosten von 187,11 € pro Packung ergeben sich Kosten pro Patient und Jahr von 351,77 € (Lundbeck 2015c). Zusätzliche GKV-Leistungen nach Fachinformation fallen aus Sicht der GKV nicht an.

Jedoch bleiben zusätzliche GKV-Kosten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie in der Berechnung der Jahrestherapiekosten unberücksichtigt, da in Tabelle 3-31 nur die jährlichen Arzneimittelkosten berücksichtigt werden. Agomelatin ist Vortioxetin im Endpunkt Remission therapeutisch unterlegen, so dass zusätzliche GKV-Kosten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie in Höhe von +112,18 € pro Patient pro Jahr für die Behandlung mit Agomelatin anfallen, siehe Tabelle 3-32.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten (Arzneimittel plus zusätzlicher GKV-Jahrestherapiekosten aufgrund therapeutischer Unterlegenheit von Agomelatin für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	<sup>+</sup> Zusätzliche GKV-Jahrestherapiekosten (VTX vs. AGO) pro Patient in Euro	GKV-Gesamtkosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	351,77 € (184 DDD)	n.z.	<b>351,77 €</b>	48,2 bis 51,4 Mio. € (n = 137.000 bis 146.000)
Vortioxetin bei Erwachsenen mit Major Depression einer schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	351,77 € (184 DDD)	n.z.	<b>351,77 €</b>	32,7 bis 33,4 Mio. € (n = 93.000 bis 95.000)
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer mittelgradigen Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	351,77 € (184 DDD)	112,18 €	<b>463,95 €</b>	63,6 bis 67,7 Mio.€ (n = 137.000 bis 146.000)
Agomelatin bei Erwachsenen mit Major Depression einer schweren Episode	Siehe <sup>++</sup> Zielpopulation VTX vs. AGO	351,77 € (184 DDD)	112,18 €	<b>463,95 €</b>	43,1 bis 44,1 Mio. € (n = 93.000 bis 95.000)
Def. n.z.= nicht zutreffend; VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin Quelle: Werte sind gerundet; eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015b, 2015c) Def. <sup>+</sup> = Berücksichtigung zusätzlicher GKV-Kosten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie, siehe Tabelle 3-30					

**FAZIT**

Patienten mit mittelgradiger und schwerer Major Depression, die in der Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin (Modul B) und in der Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram (Modul A) behandelt werden, profitieren von einem therapeutischen Zusatznutzen unter Vortioxetin. Bei der Gesamtschau der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV müssen beide zweckmäßige Vergleichstherapien dargestellt werden.

Tabelle 3-33: GKV-Kosten von Vortioxetin vs. Agomelatin bzw. Citalopram

	Vortioxetin	<sup>++</sup> Agomelatin	<sup>#</sup> Citalopram
GKV-Arzneimittelkosten pro Patient (Behandlungszeitraum: 184 DDD)	351,77 €	351,77 €	47,73 €
Berücksichtigung zusätzlicher GKV-Kosten pro Agomelatin-Patient im Vergleich zu Vortioxetin (Krankenhaus, Krankengeld, Psychotherapie)	n.z.	+112,18 €	+118,44 €
<b>GKV-Gesamtkosten pro Patient</b>	<b>351,77 €</b>	<b>463,95 €</b>	<b>166,17 €</b>

Def. n.z.= nicht zutreffend

Quelle: Werte sind gerundet; eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015b, 2015c)

Def. <sup>++</sup>Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“)

Def. <sup>#</sup>Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram = Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der Therapie mit einem Antidepressivum eingehalten wurde, siehe Modul A, Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.5

### **Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin**

Patienten mit mittelgradiger und schwerer Major Depression, die in der Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin behandelt werden, profitieren von einem therapeutischen Zusatznutzen bei niedrigeren Jahrestherapiekosten von Vortioxetin gegenüber Agomelatin.

Die Arzneimittelkosten von Vortioxetin und Agomelatin betragen pro Jahr jeweils 351,77 €. Zudem ist bei Agomelatin die therapeutische Unterlegenheit im Endpunkt Remission zusätzlich zu berücksichtigen. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Agomelatin sind daher zusätzliche GKV-Kosten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie in Höhe von + 112,18 € pro Patient ebenfalls zu berücksichtigen. Wenn diese zusätzlichen GKV-Leistungen einberechnet werden, dann steigen die Jahrestherapiekosten bei Agomelatin in einem Behandlungszeitraum von etwa sechs Monaten (184 Behandlungstagen) auf 463,95 € pro Patient. Die Jahrestherapiekosten von Agomelatin entsprechen in der GKV-Versorgung **463,95 € pro Patient** und sind so ca. 31,9 % teurer als Vortioxetin (463,95 € / 351,77 € = 1,319).

### **Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram**

Die Jahrestherapiekosten von Vortioxetin betragen pro Jahr 351,77 €. Die Jahrestherapiekosten (reine Arzneimittelkosten) von Citalopram betragen pro Jahr 47,73 € (Modul A), jedoch ist die therapeutische Unterlegenheit im Endpunkt Remission, die im Versorgungsalltag der GKV erhebliche Kosten verursacht, nicht berücksichtigt. (siehe Modul A, Abschnitt 3.3.1 bis 3.3.5).

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Citalopram sind daher zusätzliche GKV-Kosten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie in Höhe von + 118,44 € pro Patient zu berücksichtigen. Wenn diese zusätzlichen GKV-Leistungen einberechnet werden, dann steigen die Jahrestherapiekosten bei Citalopram in einem Behandlungszeitraum von etwa sechs Monaten (184 Behandlungstagen) auf **166,17 € pro Patient**.



### **3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für eine verlässliche Prognose eines Versorgungsanteils zu Lasten der GKV müssen die beiden Zielpopulationen von Vortioxetin mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Agomelatin (Modul B) und Citalopram (Modul A) gemeinsam berücksichtigt werden.

Die theoretische Gesamtpatientenzahl setzt sich zusammen aus der GKV-Patientenzahl für die Zielpopulation von Vortioxetin mit Agomelatin von 230 Tsd. bis 241 Tsd. Erwachsenen (Modul B, Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). und der GKV-Patientenzahl für die Zielpopulation von Vortioxetin mit Citalopram von 1,543 Mio. bis 1,615 Mio. Erwachsenen (siehe Modul A, Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4).

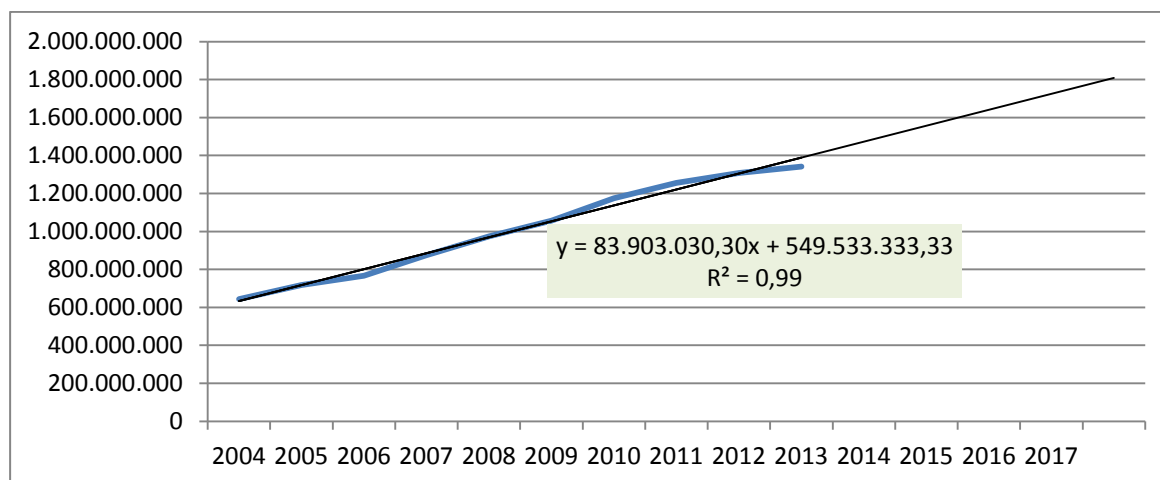
Die Patientenzahl für Vortioxetin in der ambulant-ärztlichen Versorgung umfasst daher theoretisch insgesamt 1,773 Mio. bis 1,856 Mio. GKV-Patienten.

### **Prognostizierter Versorgungsanteil von Vortioxetin für 2015 bis 2017**

Die theoretische Prävalenz von insgesamt 1,773 Mio. bis 1,856 Mio. GKV-Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Major Depression, die in der ambulant-ärztlichen Versorgung für eine Behandlung mit Vortioxetin pro Jahr in Frage kommen, ist kurz- und mittelfristig aus Sicht von Lundbeck nicht zu erwarten.

Die realistische Patientenzahl für ein neues Antidepressivum wie Vortioxetin liegt nach Ansicht von Lundbeck in den ersten drei Jahren 2015, 2016 und 2017 nach Zugang in die deutsche GKV-Versorgung zwischen 53 Tsd. GKV-Patienten im ersten Jahr nach Einführung (2015), 103 Tsd. Patienten im zweiten Jahr (2016) und bei 142 Tsd. GKV-Patienten im dritten Jahr (2017) nach Einführung (Lundbeck 2015d).

Abbildung 3-3: DDD-Trend für Antidepressiva (N06A) für 2015 bis 2017 in der ambulanten GKV-Versorgung



Der aktuelle Arzneiverordnungsreport 2014 stellt die Entwicklung der Verordnungen von Antidepressiva gemessen in DDD von 2004 bis 2013 zur Verfügung (Lohse/Müller-Oerlinghausen 2014: 923). Anhand dieses zehnjährigen Verordnungsspektrums kann man mittels eines linearen Trends die Verordnungen für die Jahre 2015 bis 2017 für alle Antidepressiva adäquat abschätzen ( $R^2 = 0,99$ ), siehe Abbildung 3-3. Für das Jahr 2015, dem ersten Jahr nach Einführung von Vortioxetin in die deutsche ambulante Versorgung, sind insgesamt etwa 1,556 Mrd. DDD-Verordnungen zu erwarten. Die DDD-Verordnungen steigen jedes Jahr um etwa 84 Mio. DDD, so dass in 2016 von 1,640 Mrd. DDD und in 2017 1,724 Mrd. DDD in der ambulanten Versorgung auszugehen ist, siehe Tabelle 3-34.

Tabelle 3-34: DDD-Prognose für Antidepressiva für 2015 bis 2017

	2015	2016	2017
Prognose Verordnungen Antidepressiva (ATC N06A) (in DDD)	1,556 Mrd.	1,640 Mrd.	1,724 Mrd.
Quelle. Eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015d)			
Def. ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation			

Zudem lassen sich für die letzten drei Einführungen von Antidepressiva die Versorgungsanteile - gemessen als DDD-Anteil am jeweiligen Gesamtmarkt –in Deutschland ermitteln, siehe Tabelle 3-35.

Tabelle 3-35: Prognose des Versorgungsanteils (in %) für Vortioxetin anhand DDD-Anteil der letzten drei Antidepressiva-Einführungen in ersten drei Jahren

	1. Jahr nach Markteinführung	2. Jahr nach Markteinführung	3. Jahr nach Markteinführung
DDD-Anteil (in %) Duloxetin (DUL) (ATC-Code N06AX21) (ab 15.02.2005)	0,88	2,0	2,48
DDD-Anteil (in %) Bupropion (BUP) (ATC-Code N06AX12) (ab 01.04.2007)	0,00	0,45	0,61
DDD-Anteil (in %) Agomelatin (AGO) (ATC-Code N06AX22) (ab 1.04.2009)	0,39	1,04	1,47
<b>DDD-Anteil (in %) DUL / BUP / AGO, MW = Prognose Versorgungsanteil Vortioxetin</b>	<b><u>0,63</u></b> (ab Mai 2015)	<b><u>1,16</u></b>	<b><u>1,52</u></b>
Quelle. %-Werte sind auf 2-Stellen gerundet; Eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015d)			
Def. ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation			
MW = Mittelwert, DDD = Defined Daily Dosages			
DUL = Duloxetin; BUP = Bupropion; AGO = Agomelatin			

Der durchschnittliche Verordnungsanteil dieser drei Antidepressiva betrug im ersten Kalenderjahr nach Einführung 0,63 %, im zweiten Jahr 1,16 % und im dritten Jahr etwa 1,52 %. Auf Basis der Prognosen für den Gesamtmarkt der Antidepressiva der Jahre 2015 bis 2017 sowie den Erfahrungen bzgl. der letzten drei Einführungen von Antidepressiva in Deutschland lässt sich der erwartete Versorgungsanteil für Vortioxetin schätzen, siehe Tabelle 3-36.

Tabelle 3-36: Prognose für DDD-Entwicklung und Versorgungsanteil für Vortioxetin in 2015 bis 2017

	2015	2016	2017
Prognose Verordnungen Antidepressiva (ATC N06A) (in DDD)	1,556 Mrd.	1,640 Mrd.	1,724 Mrd.
Prognose Verordnungsanteil Vortioxetin (in %)	0,63 % (ab Mai 2015)	1,16 %	1,52 %
Prognose Verordnungen Vortioxetin (in DDD)	9,8 Mio. (ab Mai 2015)	19,0 Mio.	26,2 Mio.
Prognose Gesamt-Patientenzahl Vortioxetin (N) (Basis: 184 DDD pro Patient)	53 Tsd. (ab Mai 2015)	103 Tsd.	142 Tsd.
<b>Prognose Gesamt-Versorgungsanteil Vortioxetin (in %)</b> (Basis: 1,773 bis 1,856 Mio. Patienten)	<b>2,94 %</b> (ab Mai 2015)	<b>5,7 %</b>	<b>7,85 %</b>
Quelle: Werte sind gerundet; eigene Berechnungen nach Lundbeck (2014d) ATC = Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation DDD = Defined Daily Dosages; N=Anzahl			

Die Prognose zum Verordnungsanteil von Vortioxetin wird auf Basis der durchschnittlichen Verordnungsanteile (in %) der letzten drei neu eingeführten, patentgeschützten Antidepressiva in Deutschland berechnet. Duloxetine (ATC-Code N06AX21) wurde im Jahr 2005, Bupropion (ATC-Code N06AX12) im Jahr 2007 und Agomelatine (ATC-Code N06AX22) im Jahr 2009 eingeführt. Der durchschnittliche Verordnungsanteil (DDD) betrug im ersten Kalenderjahr nach Einführung etwa 0,63 %, im zweiten Jahr 1,16 % und im dritten Jahr etwa 1,52 %.

Auf Basis der zu erwartenden Entwicklung der Verordnungen in 2015 bis 2017 entspricht dies für Vortioxetin ein Verordnungsvolumen in Höhe von 9,8 Mio. DDD in 2015, 19,0 Mio. DDD in 2016 und 26,2 Mio. DDD in 2017. Bei einer Behandlungsdauer von 184 DDD, wie in Abschnitt 3.3.2 dargestellt, entspricht dies in 2015 etwa 53 Tsd. Patienten bei Einführung von Vortioxetin im Mai 2015. In 2016 steigt die Anzahl der Patienten auf etwa 103 Tsd. und in 2017 auf etwa 142 Tsd. Patienten, die für Vortioxetin in den nächsten beiden Jahren zu erwarten sind.

Bei einer prognostizierten Gesamt-Patientenzahl von 53 Tsd. bis 142 Tsd. Patienten ist der zu erwartende Versorgungsanteil (in %) für Vortioxetin in den ersten drei Jahren nach Einführung in die deutsche Versorgung im ersten Jahr etwa 2,94 % (53 Tsd. / Mittelwert von 1,773 Mio. + 1,856 Mio. = 2,94 %) nach der Markteinführung, ca. 5,7 % (103 Tsd. / Mittelwert von 1,773 Mio. + 1,856 Mio. = 5,7 %) im zweiten Jahr und 7,85 % (142 Tsd. / Mittelwert von 1,773 Mio. + 1,856 Mio. = 7,83 %) im dritten Jahr nach Einführung von Vortioxetin in die deutsche Versorgung.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **GKV-Jahrestherapiekosten von Vortioxetin für 2015 bis 2017**

Die berechneten, theoretischen Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation für Vortioxetin in Abschnitt 3.3.5 berücksichtigen nicht den prognostizierten Versorgungsanteil für die Jahre 2015 bis 2017 für ein neues Antidepressivum wie Vortioxetin. Für ein neues Antidepressivum wie Vortioxetin sind im deutschen Versorgungsalltag weitaus niedrigere Patientenzahlen und Versorgungsanteile in den ersten drei Jahren nach Markteinführung von 2015 bis 2017 zu erwarten, siehe Tabelle 3-37.

Tabelle 3-37: Prognose zu GKV-Jahrestherapiekosten für Vortioxetin in 2015 bis 2017

	2015		2016		2017	
Prognose Gesamt-Patientenzahl Vortioxetin (Basis: 184 DDD pro Patient)	<u>53 Tsd.</u> (ab 1. Mai 2015)		<u>103 Tsd.</u>		<u>142 Tsd.</u>	
Patientenanteile (in %) in den Zielpopulationen (Module A, B)	<sup>++</sup> VTX vs. AGO	<sup>#</sup> VTX vs. CIT	<sup>++</sup> VTX vs. AGO	<sup>#</sup> VTX vs. CIT	<sup>++</sup> VTX vs. AGO	<sup>#</sup> VTX vs. CIT
Prognose Patientenzahl (N) der Zielpopulationen (Module A, B)	7 Tsd.	46 Tsd.	13 Tsd	90 Tsd.	18 Tsd.	124 Tsd.
GKV-Arzneimittelkosten (in €) der Zielpopulationen (Module A, B) (Basis: 351,77 €pro Patient)	2,4 Mio.	16,3 Mio.	4,7 Mio.	31,6 Tsd.	6,5 Mio.	43,5 Mio.
<b>Prognose Jahrestherapiekosten Vortioxetin (in €)</b>	<b><u>18,7 Mio.</u></b> (ab Mai 2015)		<b><u>36,3 Mio.</u></b>		<b><u>50,0 Mio.</u></b>	
Quelle: Werte sind gerundet; Eigene Berechnungen nach Lundbeck (2015d)						
Def. <sup>++</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Agomelatin (Modul B, ca. 13 % aller behandelten Patienten) = Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“), siehe Modul B, Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6						
Def. <sup>#</sup> Zielpopulation Vortioxetin vs. Citalopram (Modul A, ca. 87 % aller behandelten Patienten) = Patienten deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der Therapie mit einem Antidepressivum eingehalten wurde						
VTX = Vortioxetin, AGO = Agomelatin; CIT = Citalopram						

Bei einer prognostizierten Gesamt-Patientenzahl von 53 Tsd. (2015), 103 Tsd. (2016) und 142 Tsd. (2017) sind die zu erwartenden Jahrestherapiekosten für Vortioxetin pro Jahr weitaus niedriger als in Abschnitt 3.3.5 theoretisch ermittelt. Die prognostizierten Jahrestherapiekosten betragen insgesamt (Module A und B) etwa 18,7 Mio. € (53 Tsd. \* 351,77 € = 18,7 Mio.) ab 1. Mai 2015 im ersten Kalenderjahr, 36,3 Mio. € (103 Tsd. \* 351,77 € = 36,4 Mio.) im zweiten Kalenderjahr und 50,0 Mio. € (12 Tsd. \* 351,77 € = 50,0 Mio.) im dritten Kalenderjahr.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

#### Zu Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer je Behandlung für Vortioxetin und die zweckmäßige Vergleichstherapie Agomelatin wurden der jeweiligen Fachinformation der Originalpräparate entnommen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a, Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1). Vortioxetin und Agomelatin sind beide für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a: 1, Servier/Valdoxan<sup>®</sup> 2014: 1).

### Zu Abschnitt 3.3.2

Die DDD von Vortioxetin wurde anhand der aktuell gültigen Fachinformation (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015a) und WHO-Angaben (2013), die DDD von Agomelatin anhand der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2015 ermittelt (DIMDI 2015).

### Zu Abschnitt 3.3.3

Für Vortioxetin wurden die Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie zu Preisen und Rabatten für die Kosten pro Packung und den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte aus Lundbeck 2015a entnommen (Lundbeck 2015a). Für Agomelatin wurden die nötigen Informationen der offiziellen Lauer-Taxe zum 15. März 2015 (Lauer-Fischer 2015) entnommen.

Die ausgewerteten Verordnungsdaten basieren auf dem IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer der IMS Health GmbH (IMS 2015). Die Berechnungen der Days on Therapy (DoT) basieren auf den DDD-Informationen der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information, für die Substanzen Agomelatin, Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin. Der Algorithmus zur Berechnung der DoTs basiert auf der verordneten Gesamtmenge in Milligramm, dokumentiert in IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer. Die verordnete Gesamtmenge wird über die Anzahl der Einheiten (Tabletten, Kapseln, Dragees), der Wirkstärke in Milligramm pro Einheit und der verordneten Anzahl Packungen kalkuliert. Die Verschreibungsdauer wird anhand der verordneten Gesamtmenge in Milligramm auf Basis der DDDs berechnet. Zur Berechnung der DoTs werden pro Patient die Verschreibungsdauern innerhalb des ausgewerteten Kalenderjahres aufsummiert.

### Zu Abschnitt 3.3.4

Für die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen zu Vortioxetin und zu Agomelatin herangezogen. Für deren Abrechnung wurde der aktuell gültige EBM-Katalog verwendet (KBV 2015). Zudem wurden die IQWiG-Berichte aus den Jahren 2012 und 2013 für die Rate zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen in Bezug auf Krankenhaus, Krankengeld und ambulante Psychotherapie bei Nicht-Erreichen der Remission genutzt (IQWiG 2012, IQWiG 2013).

Die GKV-Kostenvorteile der Pharmakotherapie von Vortioxetin gegenüber dem klinisch unterlegenen Wirkstoff Agomelatin finden sich eigenen gesundheitsökonomischen Modellierungen der Lundbeck GmbH (Lundbeck 2015b und 2015c).



Zudem ist eine erweiterte, gesundheitsökonomische Modellierung nach Markov durch die CAREM GmbH (CAREM 2015) zur Validierung der Ergebnisse der eigenen gesundheitsökonomischen Modellierungen der Lundbeck GmbH (Lundbeck 2015b und 2015c) durchgeführt worden. Innerhalb der Markov-Modellierung wird der Krankheitsverlauf einer Kohorte von Patienten mit einer mittelgradigen / schweren Depression für einen Therapiezeitraum von zwei bis zu sechs Monaten mit Vortioxetin gegenüber Agomelatin simuliert. Die bisherige GKV-Kosten-Betrachtung – wie sie in Lundbeck 2015b und Lundbeck 2015c dargestellt ist - wird so differenzierter um die ökonomischen Folgen hinsichtlich Suizidversuche und Suizid erweitert, die in der bisherigen Kosten-Berechnung von Lundbeck unberücksichtigt bleiben (CAREM 2015).

### Zu Abschnitt 3.3.6

Grundlage der Berechnungen des Versorgungsanteils ist der aktuelle Arzneimittelverordnungsreport 2014, Abschnitt Psychopharmaka (Lohse/Müller-Oerlinghausen 2014).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. CAREM GmbH (2015): Abschlussbericht: Gesundheitsökonomische Evaluation von Vortioxetin im Vergleich zu Agomelatin bei vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Major Depression in Deutschland.
2. DGPPN - Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P. u. N. (2012): S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung. Online im Internet unter <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/unipolare-depression-vers1.3-lang.pdf> (23.12.2014).
3. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2015): Amtliche Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD, Defined Daily Doses). Online im Internet unter <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm> (23.12.2014).
4. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-023 vom 27. Juni 2013.

5. G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-013 vom 7. Mai 2014.
6. IMS HEALTH GmbH & Co.OHG (2015): IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer - Evaluation der DDD für Antidepressiva für die Indikation Major Depressive Disorder (MDD).
7. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2012): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen - Rechentool zur Kostenbestimmung für den Vorbericht. Online im Internet unter [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Vorbericht\\_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin-Bupropion-und-Mirtazapin.pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Vorbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin-Bupropion-und-Mirtazapin.pdf).
8. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen. Online im Internet unter [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Abschlussbericht\\_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin....pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Abschlussbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin....pdf).
9. KBV 2015 - Kassenärztliche Bundesvereinigung (2015): EBM - Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen - EBM-Ziffern 03000, 0212101 und -2 sowie 021214 und -5 (Stand 1/2015; V. 7.1). Online im Internet unter <http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm>.
10. Lauer-Fischer GmbH (2015): WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem - Abfrage der Agomelatin Produkte zum 15.03.2015. Online im Internet unter <https://www.lauer-fischer.de> (30.3.2015).
11. Lohse, M. J./Müller-Oerlinghausen, B. (2014): Arzneiverordnungs-Report 2014: Kapitel 39: Psychopharmaka. Springer.
12. Lundbeck/Brintellix (2015a): Fachinformation Brintellix<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
13. Lundbeck/Brintellix (2015b): Fachinformation Brintellix<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
14. Lundbeck GmbH (2013): A randomised, double-blind, parallel-group, activecontrolled, flexible dose study evaluating the effects of Lu AA21004 versus agomelatine in adult patients suffering from major depressive disorder with inadequate response to antidepressant treatment (Final: Version 2.0).
15. Lundbeck GmbH (2015a): GKV-Arzneimittelkosten pro Packung für Brintellix (Vortioxetine)<sup>®</sup> und für Valdoxan<sup>®</sup> (Agomelatin).
16. Lundbeck GmbH (2015b): Zusätzliche GKV-Kosten bei Agomelatin-Behandlung wegen fehlendem Zusatznutzen in Remission in Abschnitt 3.3.4.

17. Lundbeck GmbH (2015c): GKV-Arzneimittelkosten pro Jahr für Brintellix (Vortioxetine)<sup>®</sup> vs. Valdoxan<sup>®</sup> (Agomelatin) in Abschnitt 3.3.5.
18. Lundbeck GmbH (2015d): Berechnung des Versorgungsanteils von Brintellix (Vortioxetin) für Abschnitt 3.3.6.
19. SERVIER/Valdoxan (2014): Fachinformation Valdoxan<sup>®</sup> 25mg Filmtabletten (Stand November 2014).
20. WHO - World Health Organization (2013): WHOCC - ATC/DDD Index - N06AX26 vortioxetine.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### ***Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben***

Grundlage für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln ist die korrekte Behandlung entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, d.h. im zugelassenen Indikationsgebiet, bei zugelassener Dosierung, unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fach- und Gebrauchsinformation von Brintellix<sup>®</sup> für dieses Arzneimittel dargestellt sind (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015). Vortioxetin (Brintellix<sup>®</sup>) gibt es in unterschiedlichen Dosisstärken und in zwei unterschiedlichen Darreichungsformen:

- Brintellix 5 mg Filmtabletten
- Brintellix 10 mg Filmtabletten
- Brintellix 15 mg Filmtabletten
- Brintellix 20 mg Filmtabletten
- Brintellix 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Die Fachinformation der Brintellix 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung unterscheidet lediglich hinsichtlich der Art der Anwendung und es wird auf den Ethanolgehalt hingewiesen.

### **Anwendungsgebiete (gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation)**

Brintellix<sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

#### Dosierung

Die Anfangs- und empfohlene Dosis von Brintellix<sup>®</sup> bei Erwachsenen unter 65 Jahren beträgt 10 mg Vortioxetin einmal täglich.

Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg Vortioxetin einmal täglich erhöht oder auf minimal 5 mg Vortioxetin einmal täglich gesenkt werden.

Nachdem die Depressionssymptome abgeklungen sind, wird zur Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirkung eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten empfohlen.

#### Beendigung der Behandlung

Patienten, die mit Brintellix<sup>®</sup> behandelt werden, können die Einnahme des Arzneimittels abrupt beenden, ohne dass eine schrittweise Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die niedrigste wirksame Dosis von 5 mg Vortioxetin einmal täglich sollte bei Patienten  $\geq 65$  Jahren immer als die Anfangsdosis verwendet werden. Vorsicht ist geboten, wenn Patienten  $\geq 65$  Jahren mit Dosen über 10 mg Vortioxetin einmal täglich behandelt werden; hierfür liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Cytochrom-P450-Inhibitoren*

Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann bei gleichzeitiger Anwendung eines starken CYP2D6-Inhibitors (z. B. Bupropion, Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) eine niedrigere Dosierung von Vortioxetin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Cytochrom-P450-Induktoren*

Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Breitband-

Cytochrom-P450-Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) eine Dosisanpassung von Vortioxetin in Betracht gezogen werden. (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brintellix<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Brintellix<sup>®</sup> ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Tropfen zum Einnehmen können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. (Diese Angabe erfolgt nur bei der Tropfen-Darreichungsform)

Die Tropfen können mit Wasser, Saft oder anderen Getränken gemischt werden, die keinen Alkohol enthalten. (Diese Angabe erfolgt nur bei der Tropfen-Darreichungsform)

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) oder selektiven MAO-A-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Brintellix<sup>®</sup> wird nicht für die Behandlung der Depression bei Patienten im Alter unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Vortioxetin in dieser Altersgruppe nicht erwiesen ist (siehe Abschnitt 4.2). Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit anderen Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet, als bei denjenigen, die mit Placebo behandelt wurden.

#### Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

### Krampfanfälle

Krampfanfälle sind ein potenzielles Risiko bei der Anwendung von Antidepressiva. Deshalb sollte eine Behandlung mit Brintellix<sup>®</sup> bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder bei Patienten mit instabiler Epilepsie vorsichtig eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung sollte bei allen Patienten, bei denen Krampfanfälle auftreten oder bei denen die Häufigkeit der Krampfanfälle zunimmt, beendet werden.

### Serotonin-Syndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom

Unter Behandlung mit Brintellix<sup>®</sup> können ein Serotonin-Syndrom oder malignes neuroleptisches Syndrom, beides potenziell lebensbedrohende Erkrankungen, auftreten. Das Risiko für ein Serotonin-Syndrom oder ein malignes neuroleptisches Syndrom erhöht sich mit gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Wirkstoffen (einschließlich Triptanen), Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen (einschließlich MAO-Hemmern), Antipsychotika und sonstigen Dopaminantagonisten. Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von Anzeichen und Symptomen eines Serotonin-Syndroms oder eines malignen neuroleptischen Syndroms überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die Symptome eines Serotonin-Syndroms schließen Änderungen des psychischen Zustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Abweichungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsstörungen) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) ein. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Brintellix<sup>®</sup> umgehend abgesetzt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

### Manie/Hypomanie

Brintellix<sup>®</sup> sollte bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet und bei allen Patienten, die in eine manische Phase übergehen, abgesetzt werden.

### Hämorrhagie

Anormale Blutungen, wie z. B. Ekchymosen, Purpura und sonstige hämorrhagische Ereignisse, wie z. B. gastrointestinale oder gynäkologische Blutungen, wurden in seltenen Fällen in Verbindung mit der Anwendung von Antidepressiva mit serotonerger Wirkung (SSRI, SNRI) berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Antikoagulanzen und/oder Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen die Thrombozytenfunktion beeinflussen (z. B. atypische Antipsychotika und Phenothiazine, die meisten trizyklischen Antidepressiva, nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Acetylsalicylsäure [ASS]) (siehe Abschnitt 4.5), und bei Patienten mit bekannten Blutungsneigungen/-störungen.

### Hyponatriämie

Hyponatriämie, vermutlich infolge unzureichender antidiuretischer Hormonsekretion (SIADH), wurde selten in Zusammenhang mit der Anwendung von Antidepressiva mit serotonerger Wirkung (SSRI, SNRI) berichtet. Vorsicht ist geboten bei Risikopatienten, wie z. B. älteren Patienten, Patienten mit Leberzirrhose oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen zu Hyponatriämie führen.

Bei Patienten mit symptomatischer Hyponatriämie sollte das Absetzen von Brintellix® in Betracht gezogen und eine angemessene medizinische Intervention eingeleitet werden.

#### Ältere Patienten

Daten zur Anwendung von Brintellix® bei älteren Patienten mit Episoden einer Major Depression sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Patienten  $\geq 65$  Jahren mit Dosen von mehr als 10 mg Vortioxetin einmal täglich behandelt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

#### Nierenfunktionsstörung

Daten für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Deshalb ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Leberfunktionsstörung

Vortioxetin wurde nicht an Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung untersucht. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält eine geringe Menge Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Einzelgabe. (Diese Angabe erfolgt nur bei der Tropfen-Darreichungsform)

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Vortioxetin wird extensiv über die Leber metabolisiert, primär durch Oxidation katalysiert von CYP2D6 und in geringerem Ausmaß von CYP3A4/5 und CYP2C9 (siehe Abschnitt 5.2).

#### Potenzielle Wirkung anderer Arzneimittel auf Vortioxetin

##### *Irreversible nicht-selektive MAO-Hemmer*

Aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom ist Vortioxetin in jeglicher Kombination mit irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmern kontraindiziert. Eine Behandlung mit Vortioxetin darf nicht vor Ablauf von mindestens 14 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer eingeleitet werden. Nach dem Absetzen von Vortioxetin müssen mindestens 14 Tage vergangen sein, bevor eine Behandlung mit einem irreversiblen nicht-selektiven MAO-Hemmer eingeleitet werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Reversible, selektive MAO-A-Hemmer (Moclobemid)*

Die Kombination von Vortioxetin mit einem reversiblen und selektiven MAO-A-Hemmer, wie z. B. Moclobemid, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, sollte das hinzugefügte Arzneimittel in minimaler Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Hinblick auf ein Serotonin-Syndrom angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).



#### *Reversible, nicht-selektive MAO-Hemmer (Linezolid)*

Die Kombination von Vortioxetin mit einem schwachen, reversiblen und nicht-selektiven MAO-Hemmer, wie z. B. dem Antibiotikum Linezolid, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, sollte das hinzugefügte Arzneimittel in minimaler Dosierung und unter engmaschiger Überwachung im Hinblick auf ein Serotonin-Syndrom angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Irreversible, selektive MAO-B-Hemmer (Selegilin, Rasagilin)*

Obwohl bei selektiven MAO-B-Hemmern von einem geringeren Risiko für ein Serotonin-Syndrom ausgegangen werden kann, als bei MAO-A-Hemmern, sollte die Kombination aus Vortioxetin und irreversiblen MAO-B-Hemmern, wie z. B. Selegilin oder Rasagilin, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine engmaschige Überwachung im Hinblick auf ein Serotonin-Syndrom erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Serotonerge Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung (z. B. Tramadol, Sumatriptan und andere Triptane) kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Johanniskraut*

Die gleichzeitige Anwendung von Antidepressiva mit serotonerger Wirkung und pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Serotonin-Syndrom, führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen*

Antidepressiva mit serotonerger Wirkung können die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen können [z. B. Antidepressiva (Trizyklika, SSRI, SNRI), Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxanthene und Butyrophenone), Mefloquin, Bupropion, Tramadol] (siehe Abschnitt 4.4).

#### *EKT (Elektrokrampftherapie)*

Es liegt keine klinische Erfahrung mit dem gleichzeitigen Einsatz von Vortioxetin und EKT vor; deshalb ist Vorsicht geboten.

#### *CYP2D6-Inhibitoren*

Die Vortioxetin-Exposition (Fläche unter der Kurve, AUC) erhöhte sich um das 2,3-fache bei gleichzeitiger Anwendung von Vortioxetin 10 mg/Tag mit Bupropion (einem starken CYP2D6-Inhibitor 150 mg zweimal täglich) für 14 Tage bei gesunden Probanden. Die gleichzeitige Anwendung führte zu einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen, wenn Bupropion zu Vortioxetin hinzugefügt wurde, als wenn Vortioxetin zu Bupropion hinzugefügt wurde. Abhängig vom Ansprechen des jeweiligen Patienten kann eine niedrigere Vortioxetin-Dosis in Betracht gezogen werden, wenn ein starker CYP2D6-Inhibitor (z. B. Bupropion,

Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) zur Behandlung mit Vortioxetin hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### *CYP3A4-Inhibitoren und CYP2C9-Inhibitoren*

Bei zusätzlicher Gabe von Vortioxetin zu einer seit 6 Tagen laufenden Behandlung mit Ketoconazol 400 mg/Tag (ein CYP3A4/5- und P-Glykoprotein-Inhibitor) oder zu einer seit 6 Tagen laufenden Behandlung mit Fluconazol 200 mg/Tag (ein CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/5-Inhibitor) an gesunde Probanden wurde eine 1,3-fache bzw. 1,5-fache Zunahme der Vortioxetin-AUC beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

#### *Wechselwirkungen bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern*

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telitromycin, Nefazodon, Conivaptan und zahlreicher HIV-Protease-Inhibitoren) mit CYP2C9-Inhibitoren (wie Fluconazol und Amiodaron) bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern (siehe Abschnitt 5.2) wurde nicht speziell untersucht; es wird jedoch davon ausgegangen, dass es dadurch zu einer stärker erhöhten Vortioxetin-Exposition bei diesen Patienten kommt, verglichen mit dem moderaten Effekt, der oben beschrieben wurde.

Bei gesunden Probanden wurde keine hemmende Wirkung einer Einzeldosis von 40 mg Omeprazol (CYP2C19-Inhibitor) auf die Pharmakokinetik von Vortioxetin-Mehrfachdosen beobachtet.

#### *Cytochrom-P450-Induktoren*

Bei zusätzlicher Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Vortioxetin an gesunde Probanden zu einer seit 10 Tagen laufenden Behandlung mit Rifampicin 600 mg/Tag (ein Breitband-Induktor der CYP Isozyme), wurde eine Abnahme der AUC von Vortioxetin um 72 % beobachtet. Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, wenn ein Breitband-Cytochrom-P450-Induktor (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin) zur Behandlung mit Vortioxetin hinzugefügt wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Alkohol*

Bei gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Ethanol (0,6 g/kg) mit Einzeldosen von 20 mg oder 40 mg Vortioxetin an gesunde Probanden wurden im Vergleich zu Placebo keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vortioxetin oder Ethanol und keine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Funktion beobachtet. Während der Behandlung mit Antidepressiva ist der Konsum von Alkohol jedoch nicht ratsam.

#### *Acetylsalicylsäure*

Bei gesunden Probanden wurde keine Wirkung von Mehrfachdosen Acetylsalicylsäure 150 mg/Tag auf die Pharmakokinetik von Mehrfachdosen Vortioxetin beobachtet.

### Potenzielle Wirkung von Vortioxetin auf andere Arzneimittel

#### *Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer*

Bei den INR-, Prothrombin- oder Plasma-R-/S-Warfarinwerten wurden im Anschluss an die zusätzliche Gabe von mehreren Dosen Vortioxetin und stabilen Warfarin-Dosierungen bei gesunden Probanden keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo beobachtet. Auch bei zusätzlicher Gabe von Acetylsalicylsäure 150 mg/Tag nach einer Behandlung mit mehreren Dosen Vortioxetin wurde bei gesunden Probanden keine signifikante hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation oder die Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure oder Salicylsäure im Vergleich zu Placebo beobachtet. Jedoch ist wie für andere serotonerge Arzneimittel Vorsicht geboten, wenn Vortioxetin in Kombination mit oralen Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern angewendet wird, da potenziell ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, das auf eine pharmakodynamische Wechselwirkung zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Cytochrom-P450-Substrate*

In vitro zeigte Vortioxetin kein relevantes Potenzial zur Inhibition oder Induktion von Cytochrom-P450-Isozymen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei gesunden Probanden wurde nach mehreren Dosen Vortioxetin für die Cytochrom-P450-Isozyme CYP2C19 (Omeprazol, Diazepam), CYP3A4/5 (Ethinylestradiol, Midazolam), CYP2B6 (Bupropion), CYP2C9 (Tolbutamid, S-Warfarin), CYP1A2 (Coffein) oder CYP2D6 (Dextromethorphan) keine inhibierende Wirkung beobachtet.

Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Für Vortioxetin wurde nach gleichzeitiger Anwendung mit einer 10-mg-Einzeldosis Diazepam keine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Funktion gegenüber Placebo beobachtet. Nach gleichzeitiger Anwendung von Vortioxetin mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Ethinylestradiol 30 µg/Levonorgestrel 150 µg) wurden im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Wirkungen bezüglich der Sexualhormonspiegel beobachtet.

#### *Lithium, Tryptophan*

Nach zusätzlicher Gabe mehrerer Dosen Vortioxetin an gesunde Probanden während einer Steady-State-Lithium-Exposition wurde keine klinisch relevante Wirkung beobachtet. Jedoch wurden verstärkte Wirkungen berichtet, wenn Antidepressiva mit serotonerger Wirkung zusammen mit Lithium oder Tryptophan angewendet wurden. Aus diesem Grund ist bei gleichzeitiger Anwendung von Vortioxetin mit diesen Arzneimitteln Vorsicht geboten.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vortioxetin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die folgenden Symptome können nach Behandlung der Mutter mit serotonergen Arzneimitteln im fortgeschrittenen Schwangerschaftsverlauf bei dem Neugeborenen auftreten: Atemnot, Zyanose, Apnoe, Krampfanfälle, Instabilität der Körpertemperatur, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Erbrechen, Hypoglykämie, Hypertonie, Hypotonie, Hyperreflexie, Tremor, Überspanntheit, Reizbarkeit, Lethargie, anhaltendes Weinen, Somnolenz und Schlafstörungen. Diese Symptome könnten entweder auf Absetzerscheinungen oder auf eine übermäßige serotonerge Aktivität zurückzuführen sein. In der Mehrzahl der Fälle setzten derartige Komplikationen unmittelbar oder bald (< 24 Stunden) nach der Geburt ein.

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von SSRI in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer persistierenden pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) erhöhen kann. Obwohl bisher in keiner Studie der Zusammenhang zwischen PPHN und einer Behandlung mit Vortioxetin untersucht wurde, kann dieses potenzielle Risiko aufgrund des Wirkmechanismus (Anstieg der Serotoninkonzentration) nicht ausgeschlossen werden.

Brintellix<sup>®</sup> darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Vortioxetin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

#### Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden Daten am Tier zeigten, dass Vortioxetin/Vortioxetin-Metabolite in die Milch übergehen. Es ist davon auszugehen, dass Vortioxetin auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brintellix<sup>®</sup> verzichtet werden soll / die Behandlung mit Brintellix<sup>®</sup> zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

#### Fertilität

Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten zeigten keine Wirkung von Vortioxetin auf die Fertilität, Spermaqualität oder das Paarungsverhalten (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte beim Menschen mit Arzneimitteln der verwandten pharmakologischen Antidepressiva-Klasse (SSRI), zeigten eine reversible Wirkung auf die Spermaqualität. Eine Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Brintellix<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Für Patienten ist jedoch Vorsicht geboten, wenn sie am Verkehr teilnehmen oder gefährliche Maschinen bedienen, besonders zu Beginn der Behandlung mit Vortioxetin oder bei einer Dosisänderung.

**Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit. Nebenwirkungen waren für gewöhnlich leicht oder mittelschwer und traten innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen auf. Die Nebenwirkungen waren im Allgemeinen vorübergehend und führten gewöhnlich nicht zu einem Therapieabbruch. Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit, traten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unten aufgelisteten Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SYSTEMORGANKLASSE	HÄUFIGKEIT	NEBENWIRKUNG
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Abnorme Träume
	Gelegentlich	Zähneknirschen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzegefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus generalisiert
	Gelegentlich	Nächtliche Schweißausbrüche

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Ältere Patienten*

Für Dosen  $\geq 10$  mg Vortioxetin einmal täglich war die Studien-Abbruchrate bei Patienten  $\geq 65$  Jahren erhöht.

Für Dosen von 20 mg Vortioxetin einmal täglich waren die Inzidenzen für Übelkeit und Obstipation höher bei Patienten  $\geq 65$  Jahren (42 % bzw. 15 %) als bei Patienten  $< 65$  Jahren (27 % bzw. 4 %) (siehe Abschnitt 4.4).

*Sexuelle Dysfunktion*

In klinischen Studien wurde die sexuelle Dysfunktion anhand der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) bewertet. Dosen von 5 bis 15 mg zeigten keinen Unterschied gegenüber Placebo. Die 20 mg Dosis Vortioxetin hingegen war mit einem Anstieg der therapiebedingten sexuellen Dysfunktion (TESD) assoziiert (siehe Abschnitt 5.1).

*Klasseneffekt*

Epidemiologische Studien, hauptsächlich durchgeführt an Patienten ab einem Alter von 50 Jahren, zeigen ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen bei Patienten, die ein Arzneimittel

aus verwandten pharmakologischen Klassen von Antidepressiva (SSRIs oder TCAs) erhielten. Der Mechanismus hinter diesem Risiko ist unbekannt und es ist nicht bekannt, ob dieses Risiko auch für Vortioxetin relevant ist.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zu einer Vortioxetin-Überdosierung vor.

Die Einnahme von Vortioxetin im Dosisbereich von 40 bis 75 mg verursachte eine Verstärkung der folgenden Nebenwirkungen: Übelkeit, posturaler Schwindel, Diarrhö, abdominelle Beschwerden, generalisierter Pruritus, Somnolenz und Hitzegefühl.

Bei einer Überdosierung sollten die Behandlung der klinischen Symptome und eine entsprechende Überwachung erfolgen. Es wird eine medizinische Nachsorge in einem spezialisierten Umfeld empfohlen.

#### ***Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.***

Es sind keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, Infrastruktur oder die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals für eine qualitätsgesicherte Anwendung erforderlich.

Nachdem die Depressionssymptome abgeklungen sind, wird zur Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirkung eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten empfohlen. Zur Therapiebeendigung ist keine schrittweise Dosisreduktion nötig.

#### ***Müssen kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden?***

Zur Minimierung des Risikos eines möglicherweise zu Beginn der Behandlung gesteigerten Potentials eines Suizidverhaltes, ist eine sorgfältige, engmaschige Überwachung bis zum Einsetzen einer signifikanten Linderung der Symptome erforderlich (Lundbeck/Brintellix® 2015).

Des Weiteren wird eine Überwachung nach einer Überdosis Vortioxetin empfohlen, da bislang nur begrenzte Erfahrungen zu einer Vortioxetin-Überdosierung vorliegen.

#### ***Werden spezielle Notfallmaßnahmen empfohlen?***

Gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen im Sinne von spezifischen Notfallmaßnahmen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Brintellix®.

***Sind Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten?***

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Brintellix<sup>®</sup> und Antikoagulanzen und/oder Arzneimitteln, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen, da anomale Blutungen wie z.B. Ekchymosen, Purpura und sonstige hämorrhagische Ereignisse hervorgerufen werden können.

Die gleichzeitige Einnahme von Brintellix<sup>®</sup> und MAO-Hemmern ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung sowie pflanzlicher Arzneimitteln mit Johanniskraut kann zu einem Serotonin-Syndrom führen.

Vorsicht ist weiterhin bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen sowie solchen, die die CYP-Verstoffwechslung beeinflussen, geboten (siehe oben).

***Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.***

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report für Brintellix<sup>®</sup> wird bezüglich der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für eine qualitätsgesicherte Anwendung auf die nachfolgenden Punkte verwiesen (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015, EMA 2013):

Brintellix<sup>®</sup> unterliegt der Verschreibungspflicht.

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung). Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Das CHMP hat Vortioxetin als neuen Wirkstoff („new active substance“) klassifiziert (EMA 2013). Entsprechend befindet sich Brintellix<sup>®</sup> in der „list of medicinal products under additional monitoring“ der EMA.

Für weitere Angaben zu RMP und Pharmakovigilanzaktivitäten in Verbindung mit einer qualitätsgesicherten Anwendung sei zusätzlich auf das nachfolgende Kapitel 3.4.3 verwiesen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der vorliegende European Public Assessment Report (EPAR) enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Brintellix<sup>®</sup> (EMA 2013).



Um das Sicherheitsprofil von Vortioxetin näher zu charakterisieren und weitere Informationen und Erfahrungen zur Anwendung zu ermitteln wird derzeit eine nicht-interventionelle post-Zulassung-Sicherheitsstudie (PASS) für Vortioxetin in Europa durchgeführt. Hierin sollen die potentiellen Risiken suizidale Verhaltensweisen, Krämpfe, schwere Nieren- oder Leberstörungen durch Metabolite des Wirkstoffs näher untersucht werden. Weiteres Ziel der Studie ist die Gewinnung von Informationen zu Off-Label use, Anwendung bei Kindern, in Schwangeren, in Patienten  $\geq 75$  Jahren, in Patienten mit einer Manie/Hypomanie-Vorgeschichte, in Alzheimer-, Parkinson-, MS- und Schlaganfall-Patienten und Informationen zum Einsatz in Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden. Des Weiteren ist die Ermittlung von Daten zu bislang fehlenden Informationen, wie dem Missbrauchspotential vorgesehen. Der Abschluss der Studie ist für 2017/2018 geplant (EMA 2013, Lundbeck 2013).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende Angaben sind aus dem Risk Management Plan (Lundbeck 2013) und dem European Public Assessment Report (EPAR) (EMA 2013) entnommen:

Der CHMP erhielt folgenden PRAC-Hinweis zum eingereichten Risikomanagement-Plan:

Basierend auf der Überprüfung des Risk Management Plans Version 3.0 besteht bei dem PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) Konsens, dass das Risikomanagementsystem für Vortioxetin (Brintellix<sup>®</sup>) für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen geeignet ist. Die folgenden Punkte sollten im nächsten Update des Risk Management Plans berücksichtigt werden:

1. Die Beurteilung der Abhängigkeit (Drogenmissbrauch) sollte im Rahmen der geplanten PASS aufgenommen werden;
2. Informationen über die Sicherheit und Verträglichkeit der 15 und 20 mg/Tag-Dosis Vortioxetin sollten langfristig bei Patienten  $> 65$  Jahren erfasst werden.
3. Die Analysequalität von Nebenwirkungsmeldungen sollte verbessert werden.

Diese Hinweise basieren auf folgendem Risk Management Plan (RMP):

- **Sicherheitsbedenken**

Der Antragsteller ermittelte die folgenden Sicherheitsbedenken im RMP (Tabelle 3-38), das PRAC stimmte diesen zu:

Tabelle 3-38: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken („*Safety Specification Summary*“)

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Ablagerung von Metaboliten in der Niere und den Gallenwegen
	Krämpfe/Anfälle
	Auswirkungen auf die Fortpflanzung
	Suizidgedanken und Verhaltensweisen
	Serotonin-Syndrom
	Hyponatriämie
	Hämorrhagien
	Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN)
Fehlende Informationen	Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit
	Anwendung bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
	Missbrauch für illegale Zwecke
	Off-Label-Use
	Off-Label-Use in der Pädiatrie
	Überdosierung
	Anwendung bei Patienten von $\geq 75$ Jahre
	Anwendung bei Patienten mit Demenz, Morbus Parkinson, multipler Sklerose und Schlaganfall
Anwendung bei Patienten mit Manie / Hypomanie	

- **Pharmakovigilanz-Pläne**

Das PRAC hat nach Prüfung der vorgelegten Daten beschlossen, dass der vorgeschlagene post-Zulassung-Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan ausreichend ist, um die potentiellen Risiken des Produktes weiter zu identifizieren und zu charakterisieren.

Das PRAC hat dabei auch die vorgeschlagene Arzneimittelanwendungsstudie als ausreichend betrachtet, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu überwachen.

Das CHMP befürwortete diesen Hinweis, empfahl jedoch, dass die PASS auch Studienteilnehmer erfassen soll, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit der verschiedenen

Dosierungen die Studie abbrechen, mit dem Ziel zusätzliche Informationen zu älteren Menschen zu sammeln.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die im EU Risk-Management-Plan (Lundbeck 2013) beschrieben und im Public Assessment Report (EMA 2013) veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-39 dargestellt.

Tabelle 3-39: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary Risk Minimization Measures) (Lundbeck 2013)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<p><b>Ablagerung von Metaboliten in der Niere und der Gallenwege (nicht-klinisch)</b></p> <p>Wegen des Unterschieds im Metabolismus und auch der unterschiedlichen Volumina von Galle und Urin ist die Kristallbildung ein Nagetier-spezifischer Befund.</p> <p>Unterstützend dazu gibt es während des gesamten Entwicklungsprogrammes 2192.6 PYE von Vortioxetin keine Hinweise auf Leber- oder Nierentoxizität, die in den nicht-klinischen Studien beobachtet wurden. Die Charakterisierung des potentiellen Risikos wird als Teil der PASS ausgewertet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Beurteilung der Häufigkeit von schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, aufgrund von Ablagerungen von Metaboliten in Niere und Leber bei Patienten unter Vortioxetin-Behandlung sowie -wenn überhaupt- die Charakterisierung von Patienten mit diesen Ereignissen.</p>
<p><b>Auswirkungen auf die Fortpflanzung (nicht-klinisch)</b></p> <p>Basierend auf der Art des nicht-klinischen Auftretens wird das Risiko von Effekten auf die Fortpflanzung beim Menschen als niedrig beurteilt. Keine unerwünschten Ereignisse wurden bei den 11 Neugeborenen berichtet, deren Mütter mit Vortioxetin behandelt wurden und die Routine-Pharmakovigilanz wird als angemessene Pharmakovigilanzaktivität angesehen, um das weitere Risiko zu charakterisieren.</p> <p>Das Ausmaß der Exposition mit Vortioxetin in der Schwangerschaft wird als Teil</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Beurteilung der Anwendung von Vortioxetin bei schwangeren Frauen.</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
einer PASS beurteilt.		
<p><b>Krämpfe/Anfälle (nicht-klinisch und SSRI-/TZA-Klasseneffekt)</b>  Krämpfe/Anfälle werden als potentiell Risiko für Vortioxetin aufgenommen, bezogen auf die Klassen-Warnung für SSRIs und TZAs und nicht-klinischem Befund.</p> <p>Die Charakterisierung des potentiellen Risikos wird als Teil eines PASS ausgewertet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	Beurteilung der Häufigkeit von Krämpfen/Anfällen bei Patienten unter Vortioxetin-Behandlung sowie -wenn überhaupt- die Charakterisierung von Patienten mit diesen Ereignissen.
<p><b>Suizidgedanken und -verhaltensweisen (SSRI-/SNRI-/TZA-Klasseneffekt)</b>  Suizidgedanken und -verhaltensweisen werden als potenzielles Risiko für Vortioxetin aufgenommen bezogen auf die Warnung für alle Antidepressiva. Die Inzidenz von Suiziden, die nach der Behandlung mit Vortioxetin berichtet wurde, lag unterhalb der Rate aus epidemiologischen Daten.</p> <p>Die Charakterisierung des potentiellen Risikos wird als Teil eines PASS ausgewertet.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	Beurteilung der Häufigkeit von versuchten und durchgeführten Suiziden bei Patienten unter Vortioxetin-Behandlung sowie -wenn überhaupt- die Charakterisierung von Patienten mit diesen Ereignissen.
<p><b>Serotonin-Syndrom (SSRI-/SNRI-Klasseneffekt)</b>  Keine.</p> <p>Das Serotonin-Syndrom wurde nach der Behandlung mit Vortioxetin weniger häufig berichtet als nach der Placebobehandlung. Die klinischen Daten zeigen keinen Bedarf an zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die dieses potentielle Risiko adressieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> </ul>	Nicht zutreffend
<p><b>Hyponatriämie (SSRI-/TZA-Klasseneffekt)</b>  Keine.</p> <p>Hyponatriämie nach der Behandlung mit Vortioxetin wurde mit einer Inzidenz berichtet, die unter der</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> </ul>	Nicht zutreffend

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
<p>der Basis-Population lag. Die klinischen Daten zeigen keinen Bedarf an zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die dieses potentielle Risiko adressieren.</p>		
<p><b>Hämorrhagien (SSRI-/SNRI-Klasseneffekt)</b> Keine. Hämorrhagien nach der Behandlung mit Vortioxetin wurde mit einer Inzidenz berichtet, die unter der der Basis-Population lag. Die klinischen Daten zeigen keinen Bedarf an zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die dieses potentielle Risiko adressieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> </ul>	Nicht zutreffend
<p><b>Persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN) (SSRI-/SNRI-Klasseneffekt)</b> PPHN wird als potenzielles Risiko für Vortioxetin aufgenommen bezogen auf die Klassen-Warnung für SSRIs und TZAs. Keine unerwünschten Ereignisse wurden bei den 11 Neugeborenen berichtet, deren Mütter mit Vortioxetin behandelt wurden und die Routine-Pharmakovigilanz wird als angemessene Pharmakovigilanzaktivität angesehen, um das weitere Risiko zu charakterisieren. Das Ausmaß der Exposition mit Vortioxetin in der Schwangerschaft wird als Teil einer PASS beurteilt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	Beurteilung der Anwendung von Vortioxetin bei schwangeren Frauen.
<p><b>Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit</b> Keine unerwünschten Ereignisse wurden bei den 11 Neugeborenen berichtet, deren Mütter mit Vortioxetin behandelt wurden und</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	Beurteilung der Anwendung von Vortioxetin bei schwangeren Frauen.

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
<p>die Routine-Pharmakovigilanz wird als angemessene Pharmakovigilanzaktivität angesehen, um das weitere Risiko zu charakterisieren.</p> <p>Da Informationen über die Auswirkungen von Vortioxetin während der Schwangerschaft begrenzt sind, wird das Ausmaß der Exposition mit Vortioxetin in der Schwangerschaft als Teil einer PASS bewertet.</p>		
<p><b>Anwendung bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen</b></p> <p>Daten aus Studien mit Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankungen zeigten keine klinisch relevanten Änderungen in PK-Parametern oder unerwünschte Ereignisse. Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wurden jedoch nicht Mehrfachdosen von Vortioxetin ausgesetzt.</p> <p>Das Ausmaß der Exposition mit Vortioxetin bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wird als Teil einer PASS beurteilt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Beurteilung der Anwendung von Vortioxetin bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen</p>
<p><b>Missbrauch für illegale Zwecke</b></p> <p>Keine.</p> <p>Das Potenzial für Missbrauch für illegale Zwecke wird als sehr gering betrachtet und die Routine-Pharmakovigilanz wird als angemessene Pharmakovigilanzaktivität angesehen, um das weitere Risiko zu charakterisieren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> </ul>	<p>Nicht zutreffend</p>
<p><b>Off-Label-Use</b></p> <p>Klinische Studien bei GAD (generalisierte Angststörungen) wurden mit Vortioxetin durchgeführt. Vortioxetin wurde in dieser Population gut vertragen und es wurden keine speziellen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Informationssammlung über Indikationen zur Verschreibung von Vortioxetin</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
<p>Sicherheitsprobleme identifiziert. Die Indikation für die Anwendung von Vortioxetin wird als Teil einer PASS beurteilt.</p>		
<p><b>Off-Label-Use in der Pädiatrie</b> Klinische Studien laufen derzeit oder sind geplant als Teil des PIP für die Untersuchung von Sicherheit und Wirksamkeit von Vortioxetin bei Kindern und Jugendlichen. Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss wird die Ergebnisse als integrierten Teil der Studiendurchführung überwachen.* Da Vortioxetin nicht zur Anwendung bei Kindern bestimmt ist, wird das Alter der Patienten, die Vortioxetin erhalten als Teil einer PASS bestimmt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Informationssammlung zum Ausmaß der Exposition mit Vortioxetin bei Kindern und Jugendlichen.</p>
<p><b>Überdosierung</b> Keine. Während des Entwicklungsprogrammes wurde eine begrenzte Anzahl an Patienten einer Dosis über 20 mg/Tag ausgesetzt. In klinischen Studien zur Pharmakologie verursachte die Einnahme von Dosen von 40-75 mg eine Verstärkung der unerwünschten Ereignisse in therapeutischen Dosen. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch unerwünschte Ereignisse innerhalb der vollständigen QT-Studie die übertherapeutische Dosen von 40 mg/Tag beinhaltete. Es wird nicht als ethisch angemessen betrachtet, Patienten einer Dosis oberhalb der maximal tolerierten Dosis auszusetzen und die Einnahme von über 20 mg/Tag scheint mit Ereignissen verbunden zu sein, die ähnlich sind wie unerwünschte Ereignisse in therapeutischen Dosen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> </ul>	<p>Nicht zutreffend</p>
<p><b>Anwendung bei Patienten von <math>\geq</math></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> </ul>	<p>Beurteilung des Ausmaßes der</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>	<b>Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)</b>
<p><b>75 Jahre</b></p> <p>Sicherheitsdaten sowohl aus der Studie mit älteren Studienteilnehmern als auch den abgeschlossenen Phase II/III-Studien, weisen kein anderes Sicherheitsprofil bei Patienten <math>\geq</math> 75 Jahre auf. Dies wird unterstützt durch klinische Studien zur Pharmakologie und Phase I populationspharmakokinetischen Analysen, die eine 40% höhere AUC<sub>0-24h</sub> anzeigen als der durchschnittliche 40-jährige Studienteilnehmer. Des Weiteren wurde Alter nicht als signifikante Kovariate in Phase II populationspharmakokinetischen Analysen, die auf Patientendaten mit MDD oder GAD beruhten, gefunden.</p> <p>Die moderate, altersbedingte Zunahme der Vortioxetin-Exposition wird als klinisch nicht relevant beurteilt. Da nur limitierte Daten zur Exposition bei Patienten <math>\geq</math> 75 Jahren vorliegen, wird das Ausmaß der Exposition in dieser Altersgruppe als Teil einer PASS bestimmt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Exposition mit Vortioxetin bei Patienten im Alter von <math>\geq</math> 75 Jahre</p>
<p><b>Anwendung bei Patienten mit Demenz, Morbus Parkinson, multipler Sklerose und Schlaganfall</b></p> <p>Patienten mit klinisch signifikanten Komorbiditäten wurden vom Entwicklungsprogramm zu Vortioxetin ausgeschlossen; es gab keine Exposition bei Patienten mit Demenz, Morbus Parkinson, multipler Sklerose und Schlaganfall.</p> <p>Eine Dosisreduktion allein aufgrund des Alters wird nicht empfohlen, obwohl Vorsicht geboten ist. Daten zugelassener Antidepressiva zeigen, dass ein ähnliches Sicherheitsprofil</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Beurteilung des Ausmaßes der Exposition mit Vortioxetin bei Patienten mit Demenz, Morbus Parkinson, multipler Sklerose und Schlaganfall</p>



Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
<p>innerhalb dieser Subgruppen erwartet werden kann. Dennoch sollte ein spezielles Augenmerk auf die gleichzeitige Behandlung mit den MAO-Hemmern Selegilin und Rasagilin bei Morbus Parkinson gelegt werden. Informationen zu Komorbiditäten bei Patienten, die mit Vortioxetin behandelt werden, werden als Teil einer PASS gesammelt.</p>		
<p><b>Anwendung bei Patienten mit Manie/Hypomanie in der Krankengeschichte</b></p> <p>Die Daten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm lassen nicht auf ein Risiko bzgl. Wechsel oder Induzierung von Manie/Hypomanie durch Vortioxetin schließen</p> <p>Patienten mit jeglicher anderen Diagnose der DSM-IV-TR™-Achse-I-Erkrankungen sowie Patienten mit Manie/Hypomanie in der Krankengeschichte wurden vom Entwicklungsprogramm für Vortioxetin ausgeschlossen, um Verwechslungsmöglichkeiten, die die Beurteilung der Sicherheit stören könnten, zu vermeiden. Das Ausmaß der Exposition mit Vortioxetin bei Patienten mit einer Krankengeschichte von Manie/Hypomanie wird als Teil einer PASS gesammelt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Pharmakovigilanz</li> <li>• Eine nicht-interventionelle PASS mit Vortioxetin in Europa</li> </ul>	<p>Beurteilung des Ausmaßes der Exposition bei Patienten mit Manie / Hypomanie in der Krankengeschichte</p>

\* Application for Agreement of a Paediatric Investigation Plan and Requests for Waivers and Deferrals. EMA Procedure Number: EMEA-000455-PIP02-10-M01. Code Name: Lu AA21004. Date: 4 June 2010. Applicant: H. Lundbeck A/S, DK-2500 Valby, Denmark. PIP decision number: P/282/11.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es gibt keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Therapiedauer, Therapieabsetzen oder Verlaufskontrollen, die nicht schon im Abschnitt 3.4.1 genannt wurden. Diese entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation und im RMP enthalten sind.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es, die Angaben zur Darstellung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Brintellix<sup>®</sup> zu identifizieren. Hierfür wurde eine Literatursuche in PubMed durchgeführt und um eine Freihandsuche im Internet ergänzt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 10 Jahre beschränkt. Bevorzugt wurde auf öffentlich verfügbare offizielle Dokumente wie den EPAR (EMA 2013), die Fachinformation zu Brintellix<sup>®</sup> (Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> 2015) sowie auf den Risk-Management-Plan (Lundbeck 2013) in seiner aktuellsten Version Bezug genommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. EMA - European Medicines Agency (2013): Brintellix: Assessment report for an initial marketing authorisation application.

2. Lundbeck/Brintellix<sup>®</sup> (2015): Fachinformation Brintellix<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
3. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2013): Brintellix Module 1.8.2 RISK MANAGEMENT PLAN Lu AA21004. Data on File. Kopenhagen.