

Kurzfassung

Hintergrund

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

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

Fragestellung

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

Methoden der Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse der Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Fortsetzung)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Fortsetzung)

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

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

(Fortsetzung)

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

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

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

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

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

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

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

KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

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

Tabelle 5: „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurden die Seiten einiger Erstattungsinstitutionen / Leitlinienanbieter gesichtet.

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

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

Weitere Quellen waren:

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung

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

Zwischenergebnisse der Kostenbestimmung

Quellen der Kostenbestimmung

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

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

Generierung von zustandsbezogenen Kosten

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

Ermittlung substanzenbezogener Kosten in den Zuständen des Modells

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

Ergebnisse der Kostenparameter

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung

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

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

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

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

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

Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse

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

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

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

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

	Remission Szenario 75 % ^a	Remission Szenario 25 % ^b	Ansprechen Szenario 75 % ^c	Ansprechen Szenario 25 % ^d
Δ Mirtazapin (%)	-0,52	-0,25	-0,86	-0,40
Δ Mirtazapin (€)	-2 935 489	-1 420 315	-4 812 088	-2 251 444
Δ Venlafaxin (%)	-0,80	-0,37	-1,02	-0,45
Δ Venlafaxin (€)	-4 465 107	-2 068 401	-5 694 753	-2 514 535
a: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe b: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Remission, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe c: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 75 % der dominierten Wirkstoffe d: Prognoseszenario basierend auf den zusatznutzenbereinigten Erstattungspreisen für den Endpunkt Ansprechen, studienbelegter Zeithorizont, Substitution von 25 % der dominierten Wirkstoffe Δ: Veränderung der depressionsbezogenen Versorgungsausgaben nach 3 Jahren im Falle der Substitution mit Mirtazapin oder Venlafaxin				

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

Aktualisierungsbedarf

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

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

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

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

Fazit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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