

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Vortioxetin (Brintellix<sup>®</sup>)*

Lundbeck GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.04.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	50

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen der Meta-Analysen Vortioxetin vs. Placebo sowohl für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) als auch für die Teilpopulationen (mittelgradige bzw. schwere MDE).....	18
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Meta-Analysen Vortioxetin vs. Citalopram bei derzeit nicht vorbehandelten Patienten sowohl für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) als auch für die Teilpopulationen (mittelgradige bzw. schwere MDE).....	20
Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Agomelatin bei derzeit vorbehandelten Patienten nach 12 Wochen.....	26
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-12: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung .....	30
Tabelle 1-13: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für Patienten mit mittelgradiger MDE ohne derzeitige Vorbehandlung .....	32
Tabelle 1-14: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für Patienten mit schwerer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung .....	34
Tabelle 1-15: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE ohne derzeitige Vorbehandlung (Modul A) in der Gesamtschau .....	35
Tabelle 1-16: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Agomelatin auf Endpunktebene für Patienten mit einer MDE und Vorbehandlung .....	36
Tabelle 1-17: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau .....	37
Tabelle 1-18: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau .....	38

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-20: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden. ....	44
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden. ....	45
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden. ....	46
Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden. ....	47
Tabelle 1-25: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit dem genannten Arzneimittel therapiert werden.....	48
Tabelle 1-26: Prognostizierte Jahrestherapiekosten für Vortioxetin in 2015 bis 2017 aus GKV-Sicht (insgesamt).....	49

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Ablauf der Nutzenbewertung von Vortioxetin .....	20

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
€	Euro
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CYP	Cytochrom P
d.h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dosage
DK	Dänemark
EU	Europa
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MAO	Monoaminoxidase
Mio.	Million
RMP	Risk-Management-Plan
SNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Tsd.	Tausend
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
A/S	Aktiengesellschaft
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
zVt	zweckmäßige Vergleichstherapie
SGB V	Sozialgesetzbuch V
S.	Seite
VerfO	Verfahrensordnung
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
WHO	World Health Organisation
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Nervenheilkunde
US	Vereinigte Staaten (von Amerika)
MDE	Major Depressive Episode
LOCF	Last Observation Carried Forward
ANCOVA	Analysis of Covariance
mg	Milligramm
QT	Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms (EKG)
EKG	Elektro-Kardio-Gramm
CSFQ	Changes in Sexual Functioning Questionnaire
MMRM	Mixed Effects Model Repeated Measures
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MCID	Minimal Clinically Important Difference
ca.	circa
Mrd.	Milliarde
v.a.	vor allem
i.d.R.	in der Regel
EQ-5D	Euro Qol – 5D

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lundbeck GmbH
<b>Anschrift:</b>	Ericusspitze 2 20457 Hamburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Markus Kessel
<b>Position:</b>	Leiter Market Access Management
<b>Adresse:</b>	Lundbeck GmbH Ericusspitze 2, 20457 Hamburg
<b>Telefon:</b>	Tel 040 23 64 91 30 Mobil 0172 45 48 12 8
<b>Fax:</b>	040 23 64 92 56
<b>E-Mail:</b>	plks@lundbeck.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	H. Lundbeck A/S
<b>Anschrift:</b>	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby Dänemark

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Vortioxetin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Brintellix®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N06AX26</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Brintellix® (Wirkstoff Vortioxetin) ist ein Antidepressivum mit einem neuartigen, multimodalen Wirkmechanismus. Während selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) nur über die Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin bzw. Serotonin und Noradrenalin ihre Wirkung entfalten, moduliert Brintellix® (Wirkstoff Vortioxetin) die Aktivität verschiedener Serotonin-Rezeptoren und hemmt zusätzlich die Serotonin-Wiederaufnahme über eine Inhibierung des Serotonin-Transporters. Die Rezeptor-Modulation erfolgt über eine Kombination von Agonismus, partiellen Agonismus und Antagonismus an verschiedenen Serotonin-Rezeptoren. Brintellix® (Wirkstoff Vortioxetin) ist ein Antagonist an den serotonergen Rezeptoren 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> und 5-HT<sub>1D</sub>, ein partieller Agonist an dem 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptor und wirkt agonistisch an dem 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor. Die Modulation der Serotonin-Rezeptoren und die Inhibierung des Serotonin-Transporters führt zu einer Modulation der Neurotransmission unterschiedlicher Systeme, wie z.B. Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin und Histamin im Frontalhirn. Die Aktivität von Brintellix® (Wirkstoff Vortioxetin) an den auf glutamatergen pyramidalen Neuronen und GABAergen Interneuronen lokalisierten Serotonin-Rezeptoren 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> und 5-HT<sub>1B</sub> führt zu einer indirekten Modulation des Glutamatsystems. Mit diesem Mechanismus werden die Verbesserungen der kognitiven Funktionen bei depressiven Patienten in Verbindung gebracht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wird angenommen, dass Antidepressiva, welche komplementäre Wirkmechanismen vereinigen, den vielversprechendsten Weg zu einer Verbesserung einer Depression darstellen.

Die Wirkmechanismen der im vorliegenden Dossier verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien Citalopram und Agomelatin unterscheiden sich von dem multimodalen Wirkmechanismus von Vortioxetin. Citalopram ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die antidepressive Wirkung ist mit einer spezifischen Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme im Gehirn verknüpft. Citalopram hat praktisch keine Auswirkung auf die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und GABA. Citalopram zeigt keine oder nur geringe Affinität zu cholinergen, histaminergen und einer Vielzahl adrenerger, serotonerger und dopaminerger Rezeptoren. Agomelatin ist ein melatonerger Agonist und 5-HT<sub>2c</sub> –Antagonist. Agomelatin hat keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme und keine Affinität zu adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren. Agomelatin erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin und hat keinen Einfluss auf den extrazellulären Serotoninspiegel.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Brintellix <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. *	18. Dezember 2013	A
Brintellix <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. *	18. Dezember 2013	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

\* Ergänzende Ausführungen zum Anwendungsgebiet: Das Anwendungsgebiet von Vortioxetin 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 derzeitige 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).

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	Citalopram
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	Agomelatin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Nach § 7 Abs. 2 Satz 7 AM-NutzenV ist bei der Nutzenbewertung zu prüfen, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe belegt ist. Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt also für einzelne Patientengruppen jeweils gegenüber der nach den gesetzlichen Kriterien für diese Patientengruppe zu bestimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVt).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in den Beratungen nach § 130b Abs. 7 SGB V die Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, da ein „leichter Trend“ für eine Empfehlung in den Leitlinien bestünde. Der G-BA führt aus, „dass der Komparator aus der Gruppe der SSRI ausgewählt werden kann“. Daher wird der Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SSRI Citalopram als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten belegt, deren akute Episode einer Major Depression ohne vorherige medikamentöse Behandlung therapiert wurde („ohne derzeitige Vorbehandlung“; Module 3A und 4A).

Demgegenüber soll der Nachweis des Zusatznutzens für die Population erwachsener Patienten, deren Episode einer Major Depression vorbehandelt und die dann auf ein anderes Antidepressivum umgestellt wurden („switch“) im Vergleich gegenüber Agomelatin erfolgen, da eine direkte Vergleichsstudie auf höchstem Evidenzniveau als Zulassungsstudie vorliegt (Module 3B und 4B). Dies begründet sich wie folgt:

- a. Mit der Benennung von SSRI durch den G-BA ist eine abschließende Bestimmung der zVt noch nicht vorgenommen, da diese erst mit dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgen kann. Es entspricht dem ausdrücklichen gesetzgeberischen Willen, „bei vorhandener Evidenz anhand abweichender Vergleichstherapien den Nachweis des Zusatznutzens nicht lediglich aus formalen Gründen scheitern zu lassen“ (Bundestag-Drucksache 17/13770, S. 24). Soweit eine Therapie also die Anforderungen an eine zVt nach Kapitel 5 § 6 VerFO G-BA erfüllt, muss es dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht werden, bei vorhandener Evidenz den Zusatznutzen auch gegenüber dieser Therapie nachzuweisen. Diese Anforderungen werden von Agomelatin sogar für die Gesamtpopulation (also Module A und B) erfüllt, da eine Zulassung für das betroffene Anwendungsgebiet vorliegt und Agomelatin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auch zur zweckmäßigen Therapie in diesem Anwendungsgebiet gehört. Damit kommt Agomelatin grundsätzlich als zVt für die Gesamtpopulation in Betracht.
  
- b. Jedenfalls für die Population der vorbehandelten „switch“-Patienten (Module 3B und 4B) ist Agomelatin aber sogar vorrangig als zVt heranzuziehen. Etablierte Antidepressiva wie Citalopram kommen überwiegend in der Erstlinientherapie zum Einsatz; bei vorbehandelten Patienten erfolgt indes eine Umstellung auf neuere Pharmakotherapien. Der Zusatznutzen von Vortioxetin bei dieser Gruppe der „switch“-Patienten ist daher gerade im Vergleich gegenüber jüngeren Wirkstoffen nachzuweisen, die ebenfalls regelmäßig in der Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen. Die notwendige Bestimmung von Agomelatin als zVt für die Population der vorbehandelten „switch“-Patienten ergibt sich dabei unmittelbar aus folgenden rechtlichen Argumenten:
  - Nach Kapitel 5 § 5 Abs. 5 VerFO G-BA 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 zVt 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 grundsätzlich der Nutzenbewertung zugrunde zu legen sind. Als doppelblinde randomisierte Studie weist sie auch die erforderliche Evidenzstufe auf.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher wird der Nachweis des Zusatznutzens für Erwachsene mit Vorbehandlung hier im Vergleich zu Agomelation auf Basis einer direkten Vergleichsstudie erbracht (Module 3B und 4B).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Depressionen zählen in Deutschland zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Bromet et al., 2011; DEGS, 2013). Die WHO kalkuliert weltweit mit steigenden Patientenzahlen, so dass Depressionen im Jahre 2030 zu den drei führenden Krankheiten gehören werden (Mathers et al., 2006). Epidemiologische Daten zeigen darüber hinaus, dass eine effektive antidepressive Therapie essentiell für die depressiven Patienten ist um zum Beispiel das hohe Rückfallrisiko, das Suizidrisiko, die verminderte Lebenserwartung durch die negativen Auswirkungen der Depression auf Begleiterkrankungen oder durch das Risiko weiterer Erkrankungen wie Herz-Kreislauferkrankungen zu kompensieren (Burcusa et al., 2007; Angst et al., 2002; Pennix et al., 2013). Diese kurze epidemiologische Übersicht verdeutlicht den unverändert vorhandenen Bedarf neuer, innovativer Therapien in der Depression.

Depressionen repräsentieren ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Die aktuelle Therapie der Depressionen zielt in erster Linie auf die Behandlung der Stimmungsstörungen, die auch als „Hauptsymptome“ der Depression bei der Diagnose gelten (DGPPN, 2009). Die Diagnose Depression kann bei verschiedenen Patienten gestellt werden, ohne dass die Patienten gemeinsame Symptome aufweisen. Zu den Depressions-assoziierten nicht-affektiven Symptomen („Zusatzsymptome“) zählen vor allem Kognitions-, Schlaf- oder Angststörungen, die den Therapieverlauf beeinträchtigen können (Mc Knight et al., 2009). Besonders relevant sind die kognitiven Defizite, die in Verbindung mit Depressionen beobachtet werden. In einer Studie mit Ärzten und Patienten wurde der Beseitigung der kognitiven Störungen im Rahmen einer antidepressiven Therapie von beiden Gruppen mit einem sehr hohen Stellenwert beurteilt; bei den Patienten wurde die Relevanz dieses Endpunktes gleich nach dem Ansprechen („Response“) gewertet (Danner et al., 2011). In einem aktuellen Delphi-Panel wurde die klinische Relevanz der Kognition in der antidepressiven Therapie für den deutschen Versorgungskontext bestätigt (Gründer, 2014).

Auf klinischer Ebene wurde bei der Entwicklung neuer Antidepressiva auf eine verbesserte antidepressive Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit fokussiert. Diese Ziele wurden bei der Entwicklung der SSRI und SNRI bedingt erreicht, denn unerwünschte Wirkungen wie Übelkeit, Gewichtszunahme und gestörte Sexualfunktion führen zu Therapieabbrüchen.

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien aus der Primärversorgung zeigen, dass weniger als 50% der depressiven Patienten die Medikation während der Akuttherapie gemäß der ärztlichen Therapieempfehlung einnehmen. Als Hauptursache werden Nebenwirkungen oder mangelnde Wirksamkeit angegeben (Demyttenaere et al., 2001).

Auch aktuell resultiert für Behandlung der Depression, einer komplexen, vielschichtigen und facettenreichen Erkrankung, noch unverändert ein großer therapeutischer Bedarf, der nur durch neue, innovative pharmakologische Therapien erfüllt werden kann. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund ersichtlich, weil alle Antidepressiva nur bei einem Teil der Patienten wirken: nur 25-40% der Patienten erlangen mit dem ersten Antidepressivum eine Remission (Cuffel et al., 2003; Rush et al., 2006).

Es resultiert in der antidepressiven Therapie seitens der Ärzte und Patienten primär ein therapeutischer Bedarf („unmet need“) bezüglich:

- der Verbesserung der Effektivität in den Endpunkten Ansprechen (Response) und Remission,
- der Verminderung spezifischer Kernsymptome der Depression wie kognitive Symptomatik und
- der Verbesserung der Verträglichkeit durch Reduktion von Nebenwirkungen (Laux, 2014) . Hierzu zählen vornehmlich Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, Gewichtsveränderungen sowie sexuelle Funktionsstörungen.

Unter Berücksichtigung dieser Anforderungen und unter Betrachtung des heterogenen Krankheitsbildes der Depression werden für neue antidepressive Therapien Wirkmechanismen benötigt, die mehrere pharmakologische Mechanismen in einem Wirkstoff kombinieren.

Ein entsprechendes neues multimodales Antidepressivum ist das Vortioxetin. Vortioxetin blockiert den Serotonin-Transporter und wirkt außerdem als 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- und 5-HT<sub>1d</sub>-Agonist sowie als 5-HT<sub>1b</sub>-Partialagonist und als 5-HT<sub>1a</sub>-Agonist. Diese kombinierte Wirkung erhöht die extrazelluläre Konzentration von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen**

#### Vortioxetin versus Placebo

Der medizinische Nutzen von Vortioxetin gegenüber Placebo wurde bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens dargelegt und bestätigt.

Bei der Meta-Analyse der weltweiten Studiendaten trat eine bedeutsame Heterogenität regionalen Ursprungs auf, welche bereits im Zulassungsverfahren thematisiert wurde.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Besonders die Ergebnisse aus US-Studien unterschieden sich von den übrigen Studienländern. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu gewährleisten, wurden der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Vortioxetin in der Folge auf Basis europäischer Daten abgeleitet. Die Daten der europäischen Studien sind homogen. Der Zusatznutzen von Vortioxetin wurde für die Zielpopulation über alle relevanten Schweregrade (mittelgradige bis schwere MDE) und für die Teilpopulationen mit mittelgradiger und schwerer MDE getrennt bewertet. In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen daher an den in der Tabelle 1-8 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten untersucht und bewertet.

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen der Meta-Analysen Vortioxetin vs. Placebo sowohl für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) als auch für die Teilpopulationen (mittelgradige bzw. schwere MDE)

Endpunkt	Schweregrad	Effektschätzer	95%-KI	p-Wert
Veränderung der depressiven Symptomatik	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,510 <sup>1</sup>	-0,631; -0,388	<0,0001
	Mittelgradige MDE	-0,437 <sup>1</sup>	-0,574; -0,300	<0,0001
	Schwere MDE	-0,625 <sup>1</sup>	-1,050; -0,200	0,0039
Ansprechrate	Mittelgradige bis schwere MDE	1,745 <sup>2</sup>	1,461; 2,084	<0,0001
	Mittelgradige MDE	1,676 <sup>2</sup>	1,264; 2,222	0,0003
	Schwere MDE	1,955 <sup>2</sup>	1,375; 2,779	0,0002
Remissionsrate	Mittelgradige bis schwere MDE	1,922 <sup>2</sup>	1,539; 2,401	<0,0001
	Mittelgradige MDE	1,718 <sup>2</sup>	1,297; 2,276	0,0002
	Schwere MDE	2,410 <sup>2</sup>	0,937; 6,197	0,0680
Veränderung des Allgemeinzustandes	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,495 <sup>1</sup>	-0,616; -0,373	<0,0001
	Mittelgradige MDE	-0,460 <sup>1</sup>	-0,597; -0,323	<0,0001
	Schwere MDE	-0,523 <sup>1</sup>	-0,798; -0,248	0,0002
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,340 <sup>1</sup>	-0,466; -0,215	<0,0001
	Mittelgradige MDE	-0,299 <sup>1</sup>	-0,513; -0,086	0,0060
	Schwere MDE	-0,466 <sup>1</sup>	-0,783; -0,149	0,0039
Gesamtrate Studienabbrüche	Mittelgradige bis schwere MDE	1,065 <sup>2</sup>	0,793; 1,430	0,6755
	Mittelgradige MDE	1,177 <sup>2</sup>	0,824; 1,683	0,3705
	Schwere MDE	0,788 <sup>2</sup>	0,468; 1,326	0,3692
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter	Mittelgradige bis schwere MDE	1,688 <sup>2</sup>	0,919; 3,102	0,0916
	Mittelgradige MDE	1,948 <sup>2</sup>	0,949; 3,999	0,0691

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse	Schwere MDE	0,755 <sup>2</sup>	0,226; 2,514	0,6466
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,182 <sup>2</sup>	1,059; 1,319	0,0028
	Mittelgradige MDE	1,181 <sup>2</sup>	1,045; 1,335	0,0077
	Schwere MDE	1,204 <sup>2</sup>	0,946; 1,532	0,1322
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,113 <sup>2</sup>	0,279; 4,433	0,8792
	Mittelgradige MDE	0,839 <sup>2</sup>	0,104; 6,782	0,8693
	Schwere MDE	0,947 <sup>2</sup>	0,144; 6,228	0,9552

Random effect model, LOCF/ANCOVA, <sup>1</sup>Hedges' g, <sup>2</sup>Relatives Risiko

### Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Die Depression ist eine komplexe und vielschichtige Erkrankung in unterschiedlichsten Ausprägungen. Dies ist von Ärzten bei der Therapie entsprechend zu berücksichtigen. Um das weite Symptomspektrum der Depressionen adäquat zu therapieren, werden dringend neue therapeutische Alternativen für die patientenindividuelle Behandlung benötigt; neue Antidepressiva mit einem neuen Wirkprofil wie Vortioxetin. Um diese patienten-individuelle Variabilität zu würdigen, wird der Zusatznutzen von Vortioxetin entsprechend differenziert dargestellt (s. Abbildung 1-1). Der medizinische Zusatznutzen von Vortioxetin wurde an zwei Patientenpopulationen bewertet:

Modul A: Pharmakologisch-antidepressiv nicht vorbehandelte Patienten gegenüber Citalopram

Modul B: Pharmakologisch-antidepressiv vorbehandelte Patienten mit weiterhin bestehender mindestens mittelgradiger MDE gegenüber Agomelatin („switch“)

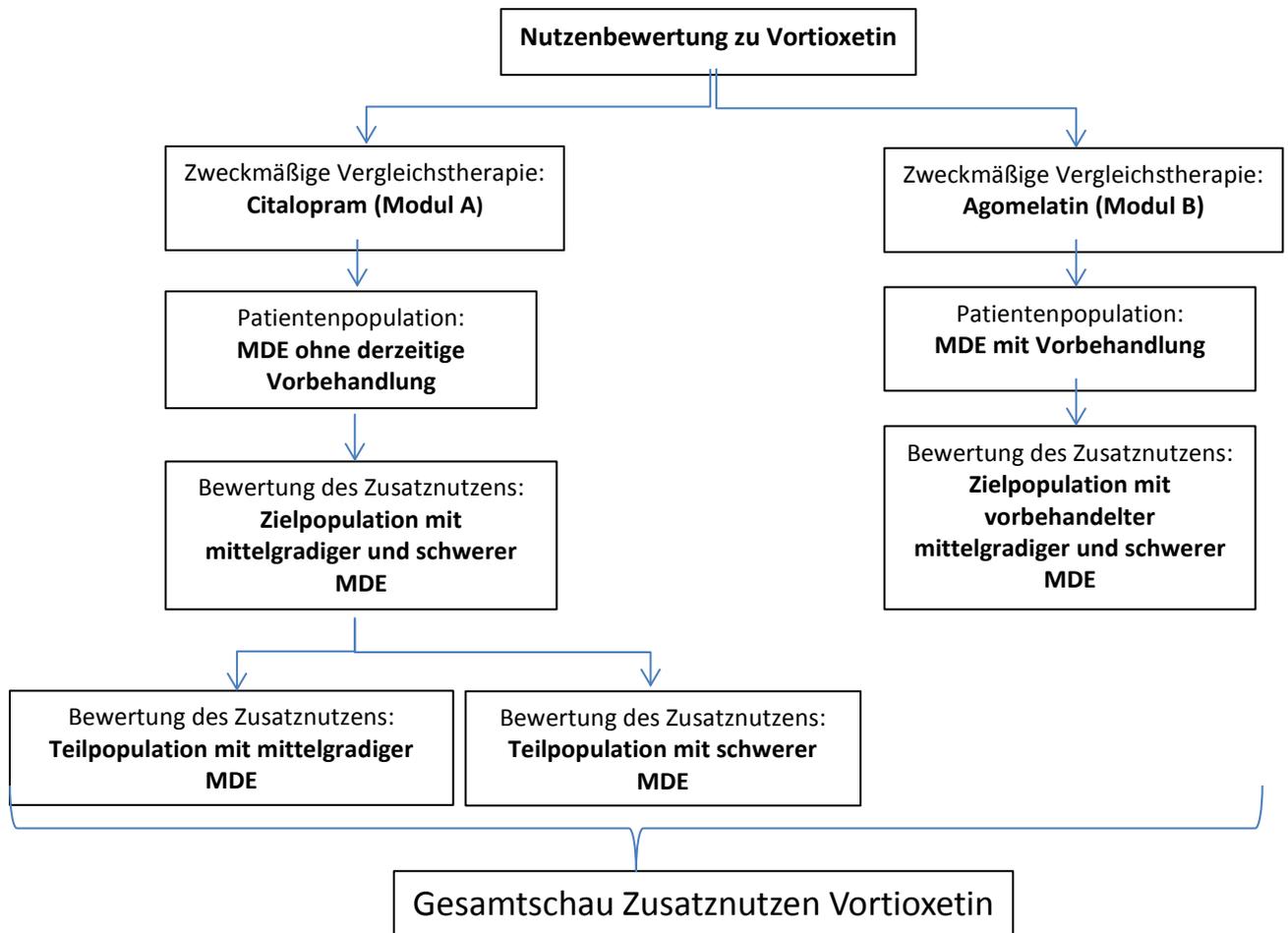


Abbildung 1-1: Ablauf der Nutzenbewertung von Vortioxetin

Modul A: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin bei Patienten mit nicht vorbehandelter MDE gegenüber Citalopram

Der medizinische Zusatznutzen von Vortioxetin bei nicht vorbehandelten Patienten wurde sowohl für die Schweregrade mittelgradige MDE und schwere MDE zusammen als auch für beide Schweregrade getrennt dargestellt. Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches der relevanten Studien zu den patientenrelevanten Endpunkten sind der Tabelle 1-9 zu entnehmen.

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Meta-Analysen Vortioxetin vs. Citalopram bei derzeit nicht vorbehandelten Patienten sowohl für die Zielpopulation

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(mittelgradige bis schwere MDE) als auch für die Teilpopulationen (mittelgradige bzw. schwere MDE)

Endpunkt	Schweregrad	Effektschätzer	95%-KI	p-Wert
Veränderung der depressiven Symptomatik	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,313 <sup>1</sup>	-0,487; -0,138	0,0004
	Mittelgradige MDE	-0,319 <sup>1</sup>	-0,538; -0,101	0,0041
	Schwere MDE	-0,440 <sup>1</sup>	-0,964; 0,085	0,1006
Ansprechrate	Mittelgradige bis schwere MDE	1,493 <sup>2</sup>	1,203; 1,854	0,0003
	Mittelgradige MDE	1,606 <sup>2</sup>	1,164; 2,214	0,0039
	Schwere MDE	1,538 <sup>2</sup>	0,975; 2,426	0,0639
Remissionsrate	Mittelgradige bis schwere MDE	1,840 <sup>2</sup>	1,409; 2,405	<0,0001
	Mittelgradige MDE	1,746 <sup>2</sup>	1,263; 2,413	0,0007
	Schwere MDE	1,915 <sup>2</sup>	0,703; 5,216	0,2038
Veränderung des Allgemeinzustandes	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,309 <sup>1</sup>	-0,498; -0,119	0,00014
	Mittelgradige MDE	-0,241 <sup>1</sup>	-0,514; 0,032	0,0840
	Schwere MDE	0,101 <sup>1</sup>	-0,601; 0,803	0,7785
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Mittelgradige bis schwere MDE	-0,261 <sup>1</sup>	-0,452; -0,070	0,0075
	Mittelgradige MDE	-0,221 <sup>1</sup>	-0,493; 0,052	0,1121
	Schwere MDE	-0,372 <sup>1</sup>	-0,792; 0,048	0,0826
Gesamtrate Studienabbrüche	Mittelgradige bis schwere MDE	1,236 <sup>2</sup>	0,818; 1,869	0,3151
	Mittelgradige MDE	1,293 <sup>2</sup>	0,772; 2,167	0,3294
	Schwere MDE	0,877 <sup>2</sup>	0,441; 1,742	0,7076
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,263 <sup>2</sup>	0,568; 2,805	0,5670
	Mittelgradige MDE	1,543 <sup>2</sup>	0,598; 3,980	0,3698
	Schwere MDE	0,371 <sup>2</sup>	0,078; 1,754	0,2109
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,145 <sup>2</sup>	1,000; 1,312	0,0493
	Mittelgradige MDE	1,192 <sup>2</sup>	1,017; 1,397	0,0306
	Schwere MDE	1,117 <sup>2</sup>	0,847; 1,472	0,4327
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Mittelgradige bis schwere MDE	1,204 <sup>2</sup>	0,250; 5,797	0,8165
	Mittelgradige MDE	0,890 <sup>2</sup>	0,076; 10,380	0,9256
	Schwere MDE	0,905 <sup>2</sup>	0,103; 7,922	0,9285

Random effect model, LOCF/ANCOVA, <sup>1</sup>Hedges'g, <sup>2</sup>Relatives Risiko

### **Verbesserung des Gesundheitszustandes**

Vortioxetin ist Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression ohne derzeitige Vorbehandlung in allen patientenrelevanten Endpunkten zur Verbesserung des Gesundheitszustandes (Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate, Remissionsrate und Veränderung des Allgemeinzustandes) statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Bei Patienten mit einer ausschließlich mittelgradigen MDE ist Vortioxetin gegenüber Citalopram in dem primären Wirksamkeitsendpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik und den beiden relevanten sekundären Endpunkten Ansprechrate und Remissionsrate statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Der Allgemeinzustand verbesserte sich bei mittelgradiger MDE unter Vortioxetin numerisch stärker als unter Citalopram. Bei Patienten mit einer ausschließlich schweren MDE zeigt Vortioxetin einen numerischen Vorteil in allen gezeigten Endpunkten zur Verbesserung des Gesundheitszustandes. Vortioxetin lindert die Erkrankung somit bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE und bei Patienten mit einer ausschließlich mittelgradigen MDE spürbar stärker als Citalopram, bzw. führt im Falle der Remission häufiger zu einer Heilung der depressiven Episode als Citalopram. Bei diesen Patientenpopulationen liegt in den Endpunkten ein beträchtlicher bzw. erheblicher Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor. Bei Patienten mit einer schweren MDE liegt aufgrund der numerischen Überlegenheit ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

### **Verbesserung kognitiver Funktionen**

Ein bedeutsames Syndrom der Depression ist die kognitive Beeinträchtigung der Patienten, das während der depressiven Episode aber auch als Residualsyndrom nach Remission vorliegen kann. Bei der antidepressiven Therapie sind beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten zu berücksichtigen, weil sie das soziale Funktionsniveau und die Lebensqualität beeinträchtigen, aber auch das Risiko eines Rückfalls erhöhen können.

Vortioxetin ist Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE ohne derzeitige Vorbehandlung in dem Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten statistisch signifikant überlegen. Bei Patienten mit einer ausschließlich mittelgradigen oder schweren MDE zeigt Vortioxetin numerische Vorteile gegenüber Citalopram in diesem Endpunkt. Vortioxetin verbessert somit die Lebensqualität von Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE in einem von Citalopram nicht erreichten moderaten Maße. In diesem Endpunkt liegt ein geringer Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor. Bei Patienten mit einer ausschließlich mittelgradigen oder schweren MDE liegt aufgrund der numerischen Vorteile ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Wegen der oben skizzierten Bedeutung der Kognition in der antidepressiven Therapie wurden zwei Plazebo-kontrollierte klinische Studien mit Vortioxetin durchgeführt in denen a priori als primäre Endpunkte die kognitive Funktionsfähigkeit festgelegt wurden. Als Endpunkte wurden jeweils validierte psychometrische Fremdbeurteilungsskalen verwendet. In der ersten klinischen Studie wurde in beiden Dosierungen von Vortioxetin (Tagesdosis: 10mg und 20mg) eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Plazebogruppe festgestellt (Mc Intyre et al., 2014). Der positive kognitive Effekt unter Vortioxetin ist klinisch relevant, wie durch die standardisierte Effektstärke (Cohen's d: 0.23-0.52) dokumentiert wird. Auch in der zweiten kontrollierten Studie wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin (Tagesdosis: 10-20mg) gegenüber Plazebo festgestellt (Mahableshwarkar et al., 2015). Beide klinische Studien bestätigen übereinstimmend die positiven Effekte von Vortioxetin auf kognitive Funktionsstörungen.

**Verringerung von Nebenwirkungen**

Vortioxetin ist Citalopram sowohl in der Zielpopulation (Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE), als auch bei den beiden Teilpopulationen (Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren MDE) ohne derzeitige Vorbehandlung in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtrate Studienabbrüche, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse nicht unterlegen. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse berichten in der Zielpopulation und in der Teilpopulation mit einer mittelgradigen MDE statistisch signifikant mehr Patienten unter Vortioxetin über unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Citalopram. Hierbei handelt es sich um eine nicht relevante Verringerung von Nebenwirkungen. In der Teilpopulation mit einer schweren MDE ist Vortioxetin gegenüber Citalopram in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nicht unterlegen. Vortioxetin zeigt somit eine vergleichbare Verringerung von Nebenwirkungen wie Citalopram. In diesen Endpunkten liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

**Kardiale Sicherheit**

Viele Psychopharmaka binden an Kaliumkanäle und verzögern dadurch die ventrikuläre Repolarisation, was sich in einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG zeigt. Mit Zunahme der kardialen Repolarisation erhöht sich das Risiko für das Auftreten von Tachyarrhythmien, sogenannter „Torsade de Pointes“, die zu einem lebensbedrohlichen Kammerflimmern führen können. Citalopram wird als Wirkstoff in der höchsten Risikokategorie für Torsades de Points gelistet. Infolge einer placebo-kontrollierten klinischen Studie mit Citalopram wird in der Fachinformation von Citalopram im Abschnitt „Besondere Warnhinweise“ auf die dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls und ventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes hingewiesen. Korrespondierend wurde das Potential von Vortioxetin zur etwaigen Verlängerung des QT-Intervalls und zur

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auslösung von Arrhythmien durchgeführt (Wang et al., 2013). Weder in therapeutischer Dosierung (10mg/Tag Vortioxetin) noch in suprathérapeutischer Dosierung (40mg/Tag Vortioxetin) wurde die Risikoschwelle für eine QT-Prolongation überschritten. Die Autoren der Studie folgern, dass Vortioxetin in klinisch relevanten Dosierungen zu keiner Verlängerung des QTc-Intervalls führt und dass ein Effekt auf die kardiale Repolarisation nicht wahrscheinlich ist. Auch die Analyse von 12 Akutstudien und zwei Langzeitstudien mit Vortioxetin zeigen, dass die QTc-Zeit unter Vortioxetin (Tagesdosis: 5-20mg) nicht signifikant unterschiedlich von Placebo ist (Alvarez et al., 2014). Entsprechend wird in der Fachinformation von Brintellix (Wirkstoff: Vortioxetin) im Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“ aufgeführt, dass Vortioxetin bei depressiven Patienten keine klinisch signifikante Wirkung auf EKG-Parameter wie QT-Intervalle zeigt. Der Vergleich der Fachinformationen von Citalopram und Vortioxetin deutet, unterstützt durch Ergebnisse aus klinischen Studien, auf eine bessere kardiale Sicherheit von Vortioxetin hin.

**Sexuelle Funktionsstörungen**

Sexuelle Dysfunktionen treten bei 50-70% der depressiven Patienten auf und repräsentieren damit eine häufige Nebenwirkung einer antidepressiven Therapie. Besondere Relevanz hat diese Nebenwirkung, da sie die Compliance der Patienten nachteilig beeinflusst und somit zu einer Chronifizierung der Erkrankung beitragen kann. In einer kontrollierten klinischen Studie wurde die klinisch bedeutsame Nebenwirkung der sexuellen Dysfunktion für Vortioxetin bei depressiven Patienten untersucht (Jacobsen et al., 2014). Der etwaige Effekt der sexuellen Dysfunktion wurde mittels der validen psychometrischen Fremdbeurteilungsskala CSFQ-14 als primärer Endpunkt in dieser Studie geprüft. Die unter klinisch manifester SSRI-induzierter sexuellen Dysfunktion leidenden Patienten wurden über einen Zeitraum von acht Wochen mit Vortioxetin (Tagesdosis: 10-20mg) oder Escitalopram (Tagesdosis: 10-20mg) behandelt. Vortioxetin war dem Escitalopram statistisch signifikant und klinisch relevant in der Reduktion der sexuellen Dysfunktion überlegen ( $p= 0.013$ ). Das Ergebnis wurde in einer Sensibilitätsanalyse bestätigt. Ferner wurde unter Vortioxetin keine therapie-bedingte spontane Nebenwirkung aus dem Bereich sexuelle Funktionsstörung berichtet; im Gegensatz zur Therapie unter Escitalopram (N=9; 4.1% der Patienten). Diese klinische Studie belegt nachhaltig und eindrucksvoll die gute Verträglichkeit von Vortioxetin in einer für die antidepressive Therapie wesentlicher häufiger Nebenwirkung.

Insgesamt zeigt sich bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE, ausschließlich mittelgradigen MDE und ausschließlich schweren MDE eine statistisch signifikante und relevante Überlegenheit in der Verbesserung des Gesundheitszustandes und der kognitiven Funktionen von Vortioxetin gegenüber Citalopram bei einer gleichzeitig vergleichbaren Verringerung von Nebenwirkungen, insbesondere aber einer Verbesserung der kardialen Sicherheit und der sexuellen Funktionsstörungen.

Modul B: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin bei Patienten mit vorbehandelter MDE und weiterhin bestehender mindestens mittelgradiger MDE gegenüber Agomelatin

Der Zusatznutzen von Vortioxetin in der Patientenpopulation der vorbehandelten Patienten mit weiter bestehender mindestens mittelgradiger depressiver Symptomatik erfolgt gegenüber Agomelatin anhand der in Tabelle 1-10 genannten patientenrelevanter Endpunkte:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Agomelatin bei derzeit vorbehandelten Patienten nach 12 Wochen

Endpunkt	Effektschätzer	95%-KI	p-Wert
Ansprechrate	1,25 <sup>2</sup>	1,09; 1,43	0,002
Remissionsrate	1,40 <sup>2</sup>	1,15; 1,70	<0,001
Änderung der depressiven Symptomatik*	-0,30 <sup>1</sup>	-0,50; -0,11	0,002
Änderung der depressiven Symptomatik	-0,29 <sup>1</sup>	-0,49; -0,08	0,006
Änderung von Einzelsymptomen – Sichtbare Traurigkeit	-0,29 <sup>1</sup>	-0,49; -0,09	0,005
Änderung von Einzelsymptomen – Mitgeteilte Traurigkeit	-0,22 <sup>1</sup>	-0,43; -0,02	0,031
Änderung von Einzelsymptomen – Innere Anspannung	-0,36 <sup>1</sup>	-0,57; -0,16	<0,001
Änderung von Einzelsymptomen – Reduzierter Schlaf	-0,18 <sup>1</sup>	-0,38; 0,02	0,079
Änderung von Einzelsymptomen – Reduzierter Appetit	-0,22 <sup>1</sup>	-0,42; -0,02	0,035
Änderung von Einzelsymptomen – Konzentrationsschwierigkeiten	-0,08 <sup>1</sup>	-0,28; 0,12	0,451
Änderung von Einzelsymptomen – Antriebsmangel	-0,17 <sup>1</sup>	-0,38; 0,03	0,090
Änderung von Einzelsymptomen – Gefühl der Gefühllosigkeit	-0,17 <sup>1</sup>	-0,37; 0,04	0,109
Änderung von Einzelsymptomen – Pessimistische Gedanken	-0,16 <sup>1</sup>	-0,36; 0,04	0,127
Änderung von Einzelsymptomen – Suizidgedanken	-0,22 <sup>1</sup>	-0,42; -0,02	0,034
Änderung des Allgemeinzustandes	-0,21 <sup>1</sup>	-0,41; -0,01	0,0437
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), Gesamtindex	0,24 <sup>1</sup>	0,03; 0,44	0,022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D), Gesamtgesundheitsstatus	0,25 <sup>1</sup>	0,04; 0,45	0,018
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	1,03 <sup>2</sup>	0,88; 1,22	0,710
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse	0,72 <sup>2</sup>	0,16; 3,17	0,661
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,67 <sup>2</sup>	0,35; 1,30	0,233

MMRM, \*Ergebnisse nach 8 Wochen, <sup>1</sup>Hedges'g, <sup>2</sup>Relatives Risiko,

### Verbesserung des Gesundheitszustandes

Vortioxetin ist Agomelatin bei derzeit vorbehandelten Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE in den patientenrelevanten Endpunkten Ansprechrate, Remissionsrate, Veränderung der depressiven Symptomatik statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Zusätzlich verbessert Vortioxetin die Einzelsymptome sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Appetit und Suizidgedanken statistisch signifikant stärker als Agomelatin. Auch der Allgemeinzustand wird unter Vortioxetin statistisch signifikant stärker verbessert als unter Agomelatin. Vortioxetin lindert somit die Episode einer Major Depression und den Allgemeinzustand spürbar stärker als Agomelatin, bzw. führt im Falle der Remission häufiger zu einer Heilung der depressiven Episode als Agomelatin. In diesen Endpunkten liegt ein erheblicher bzw. beträchtlicher Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Agomelatin vor.

### Verbesserung der Lebensqualität

Vortioxetin ist Agomelatin bei derzeit vorbehandelten Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE in dem patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl im Gesamtindex als auch im Gesamtgesundheitsstatus statistisch signifikant überlegen. Vortioxetin verbessert somit die Lebensqualität der Patienten in einem von Agomelatin nicht erreichten moderaten Maße. In diesem Endpunkt liegt ein geringer Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Agomelatin vor.

### Verringerung von Nebenwirkungen

Vortioxetin ist Agomelatin bei derzeit vorbehandelten Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE in den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht unterlegen. Vortioxetin zeigt somit eine vergleichbare Verringerung von Nebenwirkungen wie Agomelatin. In diesen Endpunkten liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Agomelatin vor.

Insgesamt zeigt sich bei derzeit vorbehandelten Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE eine statistisch signifikante und relevante Überlegenheit in der Verbesserung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Gesundheitszustandes und der Verbesserung der Lebensqualität von Vortioxetin gegenüber Agomelatin bei einer gleichzeitig vergleichbaren Verringerung von Nebenwirkungen.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	Ja
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin ist auch auf Basis klinischer Parameter zu beurteilen. Bereits Cohen (1988) führte aus, dass die Effektstärke, die zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet wird, eine arbiträre Definition widerspiegelt. Die Bewertung des Zusatznutzens ist aus diesem Grunde immer auch unter Berücksichtigung der klinischen Perspektive durchzuführen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Sowohl Patienten als auch Ärzte haben die Bedeutung etablierter Endpunkte der antidepressiven Therapie bewertet (Danner et al., 2011). Die Patienten bewerten die Ansprechrate auf die Therapie sowie die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten als die prioritären Endpunkte. Die Ärzte beurteilen die Remission und die Vermeidung eines Rezidivs als besonders wichtig. In einer weiteren Analyse bibliographischer Daten aus sieben Datenbanken und vier Studienregistern für den Zeitraum ab 2011 wird die herausragende Bedeutung der Ansprechrate und der Remission als vornehmlich relevante Endpunkte einer antidepressiven Therapie bestätigt (Rychlik, 2014). Darüber hinaus wurde in einem dritten Ansatz ein Delphi-Panel zur Bestimmung der Patienten-relevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet der Depression durchgeführt, um speziell die Situation im deutschen Versorgungskontext zu dokumentieren (Gründer, 2014). Die Methodik zur Analyse der Endpunkte entsprach jener von Danner und Mitarbeitern (Danner et al., 2011). In der deutschen Versorgungssituation weist die Wirksamkeit die größte Bedeutung auf, wobei die Endpunkte Ansprechrate und Remission von herausragender Bedeutung sind.

Sowohl Ansprechrate als auch Remission sind Endpunkte, die auch bei der Beurteilung neuer antidepressiver Therapie weiter zu optimieren sind; die Endpunkte stellen auch zukünftig „unmet needs“ in der antidepressiven Therapie dar (Laux et al., 2014). Aus diesem Grunde wird in der Bewertung des Zusatznutzens ein besonderer Fokus auf diese Endpunkte gelegt.

Die diversen Wirksamkeitsparameter sind aus therapeutischer Sicht keinesfalls als gleichwertig zu betrachten, vielmehr stellen Ansprechrate und Remission die in diesem Zusammenhang wichtigsten Parameter dar. Das Erreichen dieser Therapieziele bedeutet:

- Weniger Inanspruchnahme medizinischer Dienstleitungen
- Verhinderung des Wiederauftretens der Depression
- Verlängerung der Intervalle zwischen den depressiven Episoden
- Geringeres suizidales Risiko
- Reduziertes Risiko einer therapie-resistenten Depression (Nemeroff, 2007)

**Modul A: Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung**

In der Bewertung des Zusatznutzens werden die in den Tabellen 1-xx bis 1-xx dargestellten Endpunkte berücksichtigt. Da die Veränderung des Allgemeinzustandes keine spezifischen Auskünfte über die Verbesserung der Depression im Speziellen gibt, fließen die Ergebnisse hierzu nicht in die Bewertung des Zusatznutzens ein. Hinsichtlich der Studienabbrüche werden die Ergebnisse zu den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse berücksichtigt. Auf die Einbeziehung der Gesamtrate der Studienabbrüche kann daher verzichtet werden.

**Zusatznutzen bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für Patienten mit mittelgradiger bis schwerer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
<b>Gesamtschau</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde wie folgt abgeleitet.

Insgesamt fließen die Ergebnisse von sieben homogenen Studien der Evidenzstufe Ib in die Zusatznutzenbewertung ein. Die Studien weisen sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Studienqualität ist als hoch einzustufen. Die in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte sind patientenrelevant und wurden mit validen Skalen erhoben. Die Ergebnisse basieren auf einem qualitativ hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Evidenzstufe Ia. Die Aussagekraft der dargelegten Nachweise entspricht folglich einem Beleg.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde wie folgt abgeleitet.

Die binären Endpunkte Ansprechrate und Remissionsrate enthalten bereits eine definierte Schwelle der Relevanz (Ansprechrate: Verbesserung der depressiven Symptomatik um mindestens 50%; Remission: Unterschreitung eines vorab definierten Schwellenwertes von MADRS  $\leq 10$  bzw.  $\leq 12$ ). So wird bei einer statistisch signifikanten Überlegenheit ( $p \leq 0,05$ ) in diesen Endpunkten von einer klinisch relevanten Überlegenheit ausgegangen. Für den stetigen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik wurde, unter Verwendung unterschiedlicher Methoden, eine MCID von 2-3 Punkten auf der MADRS Skala berechnet.

Bei der Veränderung der depressiven Symptomatik wird die Reduktion der depressiven Symptome gemessen. Es handelt es sich demnach um eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Vortioxetin verbessert die depressive Symptomatik statistisch signifikant stärker als Citalopram ( $p=0,0004$ ) und überschreitet die Schwelle der klinischen Relevanz mit einer Differenz zu Citalopram von -3,423 Punkte (95%-KI: -5,247; -1,599) auf der MADRS Skala. Vortioxetin führt somit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen.

Auch das Ansprechen auf die Therapie ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Das Unterschreiten der Relevanzschwelle von einer 50%igen Verbesserung kennzeichnet eine spürbare Linderung der Erkrankung. Unter Vortioxetin sprechen statistisch signifikant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Citalopram ( $p=0,0003$ ). Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen.

Eine Remission bedeutet das Absenken der depressiven Symptomatik auf ein nicht mehr als depressiv einzustufendes Niveau. Die Behandlung mit Vortioxetin führt statistisch signifikant häufiger zu einer Remission als eine Behandlung mit Citalopram ( $p<0,0001$ ). Die Remission ist als Endpunkt von besonderer Relevanz, da die Patienten beim Erreichen dieses Endpunktes keine primär therapiebedürftige depressive Symptomatik mehr zeigen. Damit führt Vortioxetin häufiger zu einer Heilung der depressiven Episode als Citalopram. Aus diesem Grunde wird das Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt der Remission bei einer statistisch signifikanten Differenzierung gemäß G-BA Verfahrensordnung von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erheblich bewertet.

Die Beeinträchtigung der Kognition im Rahmen einer Depression stellt eine erhebliche Beeinträchtigung für die Patienten dar. Es wird sowohl der berufliche als auch der familiäre und soziale Lebensbereich in Mitleidenschaft gezogen. Vortioxetin verbesserte die kognitiven Fähigkeiten statistisch signifikant besser und in einem bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Maße als Citalopram. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als gering einzustufen.

Unter Vortioxetin berichteten statistisch signifikant mehr Patienten über unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Citalopram ( $p=0,0493$ ). Hierbei handelt es sich um eine nicht relevante Verringerung von Nebenwirkungen. In dem Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigen eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Vortioxetin und Citalopram ( $<0,05$ ). Es liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigt Vortioxetin in den patientenrelevanten Wirksamkeitsparametern statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheiten bei vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit. In der Gesamtschau zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren MDE.

### Modul A: Zusatznutzen in der Teilpopulation mit mittelgradiger MDE ohne derzeitige Vorbehandlung

Tabelle 1-13: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für Patienten mit mittelgradiger MDE ohne derzeitige Vorbehandlung

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
<b>Gesamtschau</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde wie folgt abgeleitet.

Bei der Veränderung der depressiven Symptomatik wird die Reduktion der depressiven Symptome gemessen. Es handelt es sich demnach um eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Vortioxetin verbessert die depressive Symptomatik statistisch signifikant stärker als Citalopram ( $p=0,0041$ ) und überschreitet die Schwelle der klinischen Relevanz mit einer Differenz zu Citalopram von  $-3,154$  (95%-KI:  $-5,396$ ;  $-0,913$ ) Punkte auf der MADRS Skala. Vortioxetin führt somit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen.

Auch das Ansprechen auf die Therapie ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Das Unterschreiten der Relevanzschwelle von einer 50%igen Verbesserung kennzeichnet eine spürbare Linderung der Erkrankung. Unter Vortioxetin sprechen statistisch signifikant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Citalopram ( $p=0,0039$ ). Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen.

Eine Remission bedeutet das Absenken der depressiven Symptomatik auf ein nicht mehr als depressiv einzustufendes Niveau. Die Behandlung mit Vortioxetin führt statistisch signifikant häufiger zu einer Remission als eine Behandlung mit Citalopram ( $p=0,0007$ ). Damit führt Vortioxetin häufiger zu einer Heilung der depressiven Episode als Citalopram. Aus diesem Grunde wird das Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt der Remission bei einer statistisch signifikanten Differenzierung gemäß G-BA Verfahrensordnung von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erheblich bewertet.

Vortioxetin verbesserte die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit mittelgradiger MDE in ähnlichem Ausmaß wie Citalopram. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen wurde nicht beobachtet ( $p>0,05$ ). Gemäß G-BA Verfahrensordnung besteht kein Zusatznutzen gegenüber Citalopram in der Verbesserung kognitiver Fähigkeiten bei Patienten mit einer mittelgradigen MDE.

Unter Vortioxetin berichteten statistisch signifikant mehr Patienten über unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Citalopram ( $p=0,0306$ ). Hierbei handelt es sich um eine nicht relevante Verringerung von Nebenwirkungen. In dem Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht gemäß G-BA Verfahrensordnung kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen MDE.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigen eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Vortioxetin und Citalopram ( $p>0,05$ ). Es liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Insgesamt zeigt Vortioxetin in den patientenrelevanten Wirksamkeitsparametern Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate und Remissionsrate eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit bei weitestgehend vergleichbarer Sicherheit und Verträglichkeit. In der Gesamtschau zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram.

### **Modul A: Zusatznutzen in der Teilpopulation mit schwerer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung**

Tabelle 1-14: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Citalopram auf Endpunktebene für Patienten mit schwerer MDE ohne derzeitige Vorbehandlung

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Ansprechrate	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Veränderung der kognitiven Fähigkeiten	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
<b>Gesamtschau</b>	<b>Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde wie folgt abgeleitet.

Es fließen die Ergebnisse von einer direkten Vergleichsstudie der Evidenzstufe Ib in die Zusatznutzenbewertung ein. Die Studie weist sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. Die Studienqualität ist als hoch einzustufen. Die in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte sind patientenrelevant und wurden mit validen Skalen erhoben. Die Aussagekraft der dargelegten Nachweise entspricht folglich einem Beleg.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde wie folgt abgeleitet.

Vortioxetin zeigt in den Endpunkten Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate, Remissionsrate und in der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten numerische Vorteile gegenüber Citalopram mit robusten Effektstärken. Aufgrund der numerischen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlegenheit wird ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in den Endpunkten zur Wirksamkeit abgeleitet.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit (Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse) zeigen eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Vortioxetin und Citalopram. Es liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Citalopram vor.

Insgesamt zeigt Vortioxetin bei Patienten mit einer schweren MDE eine erhöhte Wirksamkeit bei einer Sicherheit und Verträglichkeit mit ähnlichem Ausmaß wie Citalopram. Es ergibt sich daraus ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Citalopram bei Patienten mit einer schweren MDE ohne derzeitige Vorbehandlung.

Tabelle 1-15: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE ohne derzeitige Vorbehandlung (Modul A) in der Gesamtschau

<b>Anwendungsgebiet und Population</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Derzeit nicht vorbehandelte, mittelgradige bis schwere MDE	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Derzeit nicht vorbehandelte, mittelgradige MDE	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Derzeit nicht vorbehandelte schwere MDE	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Gesamtschau Modul A</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

### **Modul B: Zusatznutzen bei Patienten mit MDE und Vorbehandlung gegenüber Agomelatin**

In der Bewertung des Zusatznutzens werden die in Tabelle 1-16 dargestellten Endpunkte berücksichtigt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik nach 8 und nach 12 Wochen werden gemeinsam betrachtet, da sie gleichgerichtet sind. Ebenso die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) Gesamtindex und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) Gesamtgesundheitsstatus. Die Ergebnisse zu den MADRS Einzelitems werden nicht in die Zusatznutzenbewertung einbezogen, da sie in der Summe bereits in dem Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik enthalten sind.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin vs. Agomelatin auf Endpunktebene für Patienten mit einer MDE und Vorbehandlung

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Ansprechrates	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Remissionsrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Veränderung der depressiven Symptomatik	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Zusatznutzen oder Zusatzschaden nicht belegt
<b>Gesamtschau Modul B</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

Unter Vortioxetin sprechen statistisch signifikant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Agomelatin ( $p=0,002$ ). Das bedeutet eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen.

Die Behandlung mit Vortioxetin führt statistisch signifikant häufiger zu einer Remission als eine Behandlung mit Agomelatin ( $p<0,001$ ). Damit führt Vortioxetin häufiger zu einer Heilung der depressiven Episode als Agomelatin. Aus diesem Grunde wird das Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt der Remission bei einer statistisch signifikanten Differenzierung gemäß G-BA Verfahrensordnung von Vortioxetin gegenüber Agomelatin als erheblich bewertet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vortioxetin verbessert die depressive Symptomatik statistisch signifikant stärker als Agomelatin ( $p=0,002$  nach 8 Wochen und  $p=0,006$  nach 12 Wochen) und überschreitet die Schwelle der klinische Relevanz mit einer Differenz zu Agomelatin von  $-2,16$  (95%-KI:  $[-3,51;-0,81]$ ) Punkte auf der MADRS Skala nach 8 Wochen. Der Gesundheitszustand wird demnach stärker verbessert und Vortioxetin führt zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung im Vergleich zu Agomelatin. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als beträchtlich einzustufen.

Vortioxetin führt im Vergleich zu Agomelatin zu einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D, Gesamtindex und Gesamtgesundheitsstatus) ( $p=0,022$  und  $p=0,018$ ). Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens für diesen Endpunkt ist gemäß G-BA Verfahrensordnung als gering einzustufen.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen eine vergleichbare Ergebnisse zwischen Vortioxetin und Citalopram ( $p>0,05$ ). Es liegt kein zusätzlicher Schaden von Vortioxetin gegenüber Agomelatin vor.

Insgesamt zeigt Vortioxetin in den patientenrelevanten Wirksamkeitsparametern und in der Verbesserung der Lebensqualität einen Beleg für einen geringen bis erheblichen Zusatznutzen bei einem Beleg für keinen zusätzlichen Schaden. In der Gesamtschau zeigt Vortioxetin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Agomelatin bei Patienten mit einer vorbehandelten MDE.

### Module A und B: Gesamtschau des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE

Tabelle 1-17: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau

Anwendungsgebiet und Population	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Modul A</b>	
Derzeit nicht vorbehandelte, mittelgradige bis schwere MDE	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Derzeit nicht vorbehandelte mittelgradige MDE	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Derzeit nicht vorbehandelte schwere MDE	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Gesamtschau Modul A</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Modul B</b>	
Derzeit vorbehandelte MDE, mittelgradige bis schwere MDE	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtschau Modul B</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesamtschau Modul A und B</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

Tabelle 1-18: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin in der Behandlung der MDE in der Gesamtschau

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Gesamtschau Modul A	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtschau Modul B	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtschau</b>	<b>Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>

Vortioxetin zeigt bei der Behandlung einer nicht vorbehandelten mittelgradigen bis schweren MDE und der nicht vorbehandelten mittelgradigen MDE einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Citalopram. Bei der Behandlung einer nicht vorbehandelten schweren MDE zeigt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram. Bei der Behandlung einer vorbehandelten MDE zeigt Vortioxetin einen erheblichen Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Agomelatin.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Vortioxetin in der Behandlung der MDE. Damit ist Vortioxetin eine bedeutsames neues Antidepressivum, das dem Arzt in diesem heterogenen Erkrankungsbild eine wichtige patientenindividuelle therapeutische Option ergänzend zu seinen vorhandenen Behandlungsoptionen bietet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Vortioxetin wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression (MDE) bei Erwachsenen. Aus Sicht des G-BA werden in Deutschland nur Patienten mit Antidepressiva behandelt, die eine mittelgradige oder schwere Episode einer Major Depression (MDE) haben.

In Deutschland werden ca. 3,176 Mio. – 3,297 Mio. Erwachsene jährlich ärztlich diagnostiziert, die an einer mittelgradigen oder schweren Episode einer Major Depression (MDE) erkrankt sind. Von diesen Patienten sind ca. 2,795 Mio. – 2,922 Mio. gesetzlich versichert. Ca. 64 % der diagnostizierten Patienten werden mit Antidepressiva therapiert. Patienten, die im Verlauf der Erkrankung eine Kombinationsbehandlung aus Antidepressiva und Psychotherapie erhalten, werden in der Akutphase nahezu ausschließlich mit Arzneimitteln therapiert, da eine mögliche psychotherapeutische Begleitbehandlung aufgrund der Wartezeiten erst mit 6-monatiger Verzögerung beginnt. Das bedeutet, dass ca. 2,015 Mio. – 2,095 Mio. erwachsene Patienten in Deutschland in der Akutphase ihrer Erkrankung mit Arzneimitteln behandelt werden, von diesen sind 1,773 Mio. – 1,856 Mio. gesetzlich versichert.

Das Anwendungsgebiet von Vortioxetin 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 wurden bzw. die bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall vor der Initiierung der neuen Arzneimitteltherapie eingehalten haben (ohne derzeitige 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).

Die erstgenannte Zielpopulation (ohne derzeitige Vorbehandlung; Modul A) von Vortioxetin umfasst ca. 87 % der Patienten mit Arzneimittelbehandlung, was aktuell etwa 1,753 Mio. – 1,823 Mio. Patienten in Deutschland entspricht, von denen ca. 1,543 Mio. – 1,615 Mio. gesetzlich versichert sind. Gemäß den Empfehlungen des G-BA wird der Zusatznutzen von Vortioxetin in dieser Zielpopulation gegenüber SSRI (Citalopram) in den eigenständigen Modulen 3A und 4A des Dossiers belegt.

In der zweiten Zielpopulation der „switch“-Patienten (mit Vorbehandlung; Modul B) von Vortioxetin sind bundesweit ca. 13 % der Patienten mit Arzneimittelbehandlung, was aktuell ca. 262 Tsd. – 272 Tsd. Patienten entspricht, von denen ca. 230 Tsd. – 241 Tsd. in der GKV versichert sind. Die Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Agomelatin bei diesen Patienten ist dem Rat des G-BA folgend in den Dossiermodulen 3B und 4B belegt.

Werden die Populationen der Module A und B zusammengefasst, ergibt sich eine Gesamtzielpopulation für Vortioxetin in Deutschland von ca. 2,015 Mio. – 2,095 Mio. erwachsenen Patienten mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression, von denen ca. 1,773 Mio. – 1,856 Mio. in der GKV versichert sind.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Ca. 64 % der in Deutschland diagnostizierten erwachsenen Patienten, die an einer mittelgradigen oder schweren Episode einer Major Depression erkrankt sind, werden mit Antidepressiva behandelt. Obgleich mehr als 30 verschiedene Wirkstoffe zugelassen sind, sprechen viele Patienten nicht ausreichend auf die Therapie an, so dass die depressive Symptomatik weiter anhält. Desweiteren existieren Verträglichkeitsprobleme, die zu einem Therapieabbruch führen können oder einen Wechsel der pharmakologischen Behandlung notwendig machen.

Vortioxetin ist ein innovatives Antidepressivum mit einem neuen, multimodalen Wirkmechanismus. Hierdurch erhöht sich die therapeutische Chance der Patienten auf die Behandlung anzusprechen (Response) und die Remission zu erreichen. Vortioxetin verringert darüber hinaus klinisch bedeutsam Kognitionsstörungen, die zu den häufigsten Symptomen bei Episoden einer Major Depression zählen und unter denen etwa 77 % bis 97 % der Patienten leiden.

Neben der robusten Wirkung bei der Verringerung der depressiven Symptome belegen die Daten die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Vortioxetin, beispielhaft sei hier wie in Kapitel 1.4 ausgeführt die kardiale Sicherheit und geringeren sexuellen Funktionsstörungen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

genannt Dies ist wichtig, damit die Patienten therapietreu bleiben, denn Nebenwirkungen limitieren die Lebensqualität und die soziale Funktionsfähigkeit der Betroffenen und führen zu Therapieabbrüchen.

Bedeutsam ist, dass mit Vortioxetin sowohl Patienten erfolgreich behandelt werden, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei denen bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall eingehalten wurde als auch Patienten behandelt werden, die trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine ausgeprägte depressive Symptomatik haben und daher unmittelbar auf ein neues Antidepressivum umgestellt werden müssen.

Vortioxetin ist aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus, seines guten Wirk- und Verträglichkeitsprofils eine klinisch dringend benötigte, innovative Erweiterung des therapeutischen Spektrums.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-19 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	1,543 Mio. – 1,615 Mio.
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	230 Tsd. – 241 Tsd.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-20 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-20: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall eingehalten wurde	erheblicher Zusatznutzen	1,543 Mio. – 1,615 Mio.
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und daher vom initialen Antidepressivum gewechselt wird („switch“)	erheblicher Zusatznutzen	230 Tsd. – 241 Tsd.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Depression ist eine Volkskrankheit, die jährlich Gesamtkosten von bis zu 22 Mrd. € in Deutschland verursacht. Hiervon entfallen ca. 5,2 Mrd. € auf direkte Kosten (u.a. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, Pflege- und Rehabilitationsmaßnahmen) – über 50% dieser direkten Kosten werden für stationäre Behandlungen aufgewendet. Ziel der Therapie ist, die bestehende depressive Symptomatik möglichst schnell, umfassend und anhaltend zu verringern. Die klinischen Effekte werden v.a. in den Endpunkten Response (Verringerung der Ausgangssymptomatik um  $\geq 50\%$ ) und Remission (Absenken der Symptomatik unterhalb der Nachweisgrenze der Depression) bewertet. Im Hinblick auf Kosten ist insbesondere der Endpunkt der Remission von Bedeutung, da Patienten, die dieses Therapieziel nicht erreichen ein hohes medizinisches Risiko haben und hierdurch Folgekosten durch zusätzliche stationäre Einweisungen, längere Arbeitsunfähigkeitszeiten verbunden mit Krankengeldzahlungen sowie ambulante Psychotherapien verursachen. Eine effektive und verträgliche Pharmakotherapie ist demnach sowohl klinisch-medizinisch für den erkrankten Menschen als auch ökonomisch für die Kranken- und Sozialversicherungen sowie die Gesellschaft von außerordentlicher Bedeutung.

Nach den Bewertungen des G-BA werden nur Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Depression mit Arzneimitteln behandelt. Da in der Akutphase i.d.R. ausschließlich mit Arzneimitteln therapiert wird, umfasst die Gesamtzielpopulation für Deutschland ca. 2,015 Mio. – 2,095 Mio. erwachsene Patienten, von denen ca. 1,773 Mio. – 1,856 Mio. in der GKV versichert sind.

Die Zielpopulation der Module 3A und 4A umfasst 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. Diese Zielpopulation entspricht ca. 87% der pharmakotherapeutisch-behandelten Patienten (1,753 Mio. – 1,823 Mio. Patienten, davon ca. 1,543 Mio. – 1,615 Mio. gesetzlich versichert).

Die Zielpopulation der Module 3B und 4B umfasst Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und deshalb das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“). Diese Zielpopulation entspricht ca. 13% der mit Arzneimitteln behandelten Patienten (ca. 262 Tsd. – 272 Tsd. Depressive in Deutschland, davon ca. 230 Tsd. – 241 Tsd. in der GKV versichert).

In beiden Zielpopulationen A und B ist die Verteilung auf die Schweregrade mittelgradig oder schwer gleich. Ca. 60 % der Patienten leiden an einer mittelgradigen Depression, ca. 40 % an einer schweren Depression.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Abhängigkeit der Symptomatik und dem Einsetzen der antidepressiven Wirkung der Antidepressiva sind theoretisch unterschiedliche Behandlungszeiträume möglich. Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag für Patienten mit mittelgradiger und schwerer Major Depression belegen ein Verordnungsvolumen mit Antidepressiva mit 184 DDD pro Patient und Episode.

*Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden.

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	351,77 €	542,8 – 568,1 Mio. €
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	351,77 €	80,9 – 84,8 Mio. €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.*

Die Jahrestherapiekosten der Zielpopulationen der Module 3A und 3B sind in Tabelle 1-22 zusammengefasst.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden.

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
623,7 – 652,9 Mio. €

*Geben Sie in*

*Tabelle 1-23 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Alle Patienten der Zielpopulationen der Module 3A und 3B erfahren einen erheblichen therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen durch die Behandlung mit Vortioxetin, da die schwerwiegenden Symptome signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden. Daher wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 1-23 die Gesamtzielpopulation der GKV-Gemeinschaft zu Grunde gelegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden.

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall eingehalten wurde	351,77 €	542,8 – 568,1 Mio. €
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und daher vom initialen Antidepressivum gewechselt wird („switch“)	351,77 €	80,9 – 84,8 Mio. €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Geben Sie in Tabelle 1-24 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-23.*

Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit Vortioxetin therapiert werden.

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
623,7 – 652,9 Mio. €

*Geben Sie in Tabelle 1-25 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Neben den Kosten für Arzneimittel entstehen zusätzliche, hohe direkte Kosten für die GKV, wenn Patienten das Therapieziel der Remission nicht erreichen. Diese Zusatzkosten entstehen insbesondere durch zusätzliche Behandlungen im Krankenhaus, zusätzliche Krankengeldzahlungen sowie zusätzliche ambulante Psychotherapien. Daher müssen die niedrigeren Remissionsraten bei Citalopram und Agomelatin im Vergleich zu Vortioxetin bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien unbedingt berücksichtigt werden.

Auf Basis der Raten für Krankenhaus / Krankengeld / ambulante Psychotherapie bei Nicht-Erreichen des Endpunkts Remission ergeben sich aus Sicht der GKV daher pro behandeltem Patienten für das therapeutisch unterlegene Citalopram Zusatzkosten in Höhe von 118,44 € und für das das therapeutisch unterlegene Agomelatin Zusatzkosten in Höhe von 112,18 €

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Citalopram und Agomelatin für die GKV sind in der folgenden Tabelle 1-25 pro Patient sowie für die Gesamtzielpopulationen der GKV-Gemeinschaft dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-25: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet). Die berechneten Ausgaben „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt“ sind ein lediglich theoretischer Wert, da die zugrunde liegende Annahme nicht realistisch ist, dass alle Patienten der Zielpopulation ausschließlich mit dem genannten Arzneimittel therapiert werden.

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ohne derzeitige pharmakologisch-antidepressive Vorbehandlung	Citalopram	Patienten, deren gegenwärtige depressive Episode bisher noch nicht pharmakologisch therapiert wurde bzw. bei vorangegangener pharmakotherapeutischer antidepressiver Therapie ein mindestens 2-wöchiges therapiefreies Intervall eingehalten wurde	166,17 €  [47,73 € (Arzneimittel) und 118,44 € (zusätzliche Kosten*)]	256,4 – 268,3 Mio. €
B	Umstellung der pharmakologisch-antidepressiven Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen auf ein neues Antidepressivum („switch“)	Agomelatin	Patienten mit pharmakologischer Vortherapie, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und daher vom initialen Antidepressivum gewechselt wird („switch“)	463,95 €  [351,77 € (Arzneimittel) und 112,18 € (zusätzliche Kosten*)]	106,7 – 111,8 Mio. €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*: zusätzlichen Krankenhausbehandlungen, Krankengeldzahlungen und psychotherapeutischen Behandlungen pro Patient wegen der geringeren Remissionsrate</p>					

Die Kosten von Vortioxetin mit 351,77 € pro Patient sind moderat im Vergleich zu den beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Kosten betragen bei Citalopram 166,17 € pro Patient und bei Agomelatin 463,95 € pro Patient.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die bisher berechneten theoretischen Jahrestherapiekosten für Vortioxetin basieren auf der gesamten Größe der Zielpopulation und entsprechen daher nicht den zu erwartenden realen Patientenzahlen im Versorgungsalltag. Anzunehmen ist, dass Vortioxetin ähnlich in den Versorgungsalltag Eingang finden wird wie die drei letzteingeführten patentgeschützten Antidepressiva. Werden deren Versorgungsanteile (DDD) in den Kalenderjahren 1, 2 und 3 nach Einführung zu Grunde gelegt, können die in Tabelle 1-26 dargestellten Patientenzahlen und Ausgaben zu Lasten der GKV für Vortioxetin prognostiziert werden.

Tabelle 1-26: Prognostizierte Jahrestherapiekosten für Vortioxetin in 2015 bis 2017 aus GKV-Sicht (insgesamt)

	2015	2016	2017
Prognose Patientenzahl Vortioxetin	53 Tsd.	103 Tsd.	142 Tsd.
Prognose Jahrestherapiekosten Vortioxetin	18,7 Mio. € (ab Mai 2015)	36,3 Mio. €	50,0 Mio. €

Die prognostizierten GKV-Kosten fallen mit 18,7 Mio. € in 2015 sowie 36,3 Mio. € und 50,0 Mio. € in den Jahren 2016 bis 2017 sehr viel niedriger aus als die theoretisch berechneten Ausgaben. Kompensatorische Effekte sind bei diesen Ausgaben noch nicht berücksichtigt, so dass die real von der GKV zu tragenden Kosten noch geringer ausfallen werden.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

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

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

- mit Antikoagulanzen oder anderen die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Mitteln.
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung sowie pflanzlichen Arzneimitteln mit Johanniskraut.
- mit Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die CYP-Verstoffwechslung beeinflussen, insbesondere CYP2D6.

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

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

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

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