

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vortioxetin (Brintellix®)

Lundbeck GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.04.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	9
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	14
4.2.1 Fragestellung.....	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	16
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	43
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	54
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	56
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT.....	56
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT.....	59
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ – RCT.....	62

4.3.1.3.1.4	Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT	65
4.3.1.3.1.5	Endpunkt „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT	67
4.3.1.3.1.6	Endpunkt „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“ – RCT	71
4.3.1.3.1.7	Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ – RCT	74
4.3.1.3.1.8	Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ – RCT.....	77
4.3.1.3.1.9	Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ – RCT	80
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	82
4.3.1.3.2.1	Subgruppen: Alter.....	83
4.3.1.3.2.2	Subgruppen: Geschlecht	84
4.3.1.3.2.3	Subgruppen: Schweregrad der Erkrankung.....	85
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	88
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	88
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	88
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	88
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	89
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	89
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	92
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	92
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	93
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	93
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	95
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	95
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	96
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	96
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	98
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	98
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	99
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	107
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	108

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	108
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	108
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	108
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	108
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	110
4.7	Referenzliste.....	110
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		113
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		122
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		125
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		128
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		133
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		149

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	11
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	11
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	17
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	18
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“	57
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“	59
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“	62
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“	65
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	65
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“	67
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“	71
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“	74
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	75
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“	77
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“	80
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter	83
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht.....	84
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Schweregrad der Erkrankung	85
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	89
Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	89
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	90
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	90
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	91
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	93
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	93
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	94
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-53: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin I	103
Tabelle 4-54: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin - II.....	104
Tabelle 4-55: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin – III.....	105
Tabelle 4-56: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin – IV	106
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	107
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14178A	134
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14178A.....	150

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Abbildung 2: Flowchart der Phase III-Studie 14178A.....	147

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ITT	Intention to treat
MDD	Major Depressive Disorder – Majore Depression
MDE	Major Depressive Episode – Episode einer Majoren Depression
MTC	Mixed Treatment Comparison
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SRI	Serotonin Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization
gd	Gesamtdosis

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Nutzen und des medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin (Brintellix[®]) im Vergleich zu Agomelatin in der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen mit weiterhin bestehender depressiven Symptomatik trotz adäquater gegenwärtiger Pharmakotherapie („switch“).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten einer randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudie von Vortioxetin gegen Agomelatin alleine bei Patienten mit MDD, die nicht adäquat auf eine SRI antidepressive Monotherapie angesprochen haben, herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

	Komponente	Einschlusskriterium
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Episode einer Major Depression, die trotz einer vorherigen adäquaten pharmakologischen antidepressiven Therapie weiterhin eine depressive Symptomatik aufweisen und deshalb auf ein anderes Antidepressivum umgestellt wurden. (Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein)
E2	Intervention	Vortioxetin gemäß Fachinformation
E3	Endpunkte	Mindestens eine patientenrelevanter Endpunkt zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit oder Lebensqualität wird berichtet: -
E4	Studientyp	RCT, doppelblind
E5	Studiendauer	≥ 6 Wochen
E6	Publikationstyp	Studienberichte, Vollpublikationen, ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregister
E7	Sprache	Keine Einschränkung

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

	Komponente	Ausschlusskriterium
A1	Patientenpopulation	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)

A3	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (E3 nicht erfüllt)
A4	Studientyp	Studientyp nicht wie definiert (E4 nicht erfüllt)
A5	Studiendauer	Studiendauer nicht wie definiert (E5 nicht erfüllt)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen systematisch extrahiert und bewertet.

Hinsichtlich Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzip)
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens erfolgte auf Grundlage der Studie REVIVE. Eingeschlossen in diese Studie waren Patienten mit MDD, welche trotz adäquater

SRI Monotherapie weiterhin mindestens eine mittelgradige depressive Symptomatik aufweisen. Die Patienten wurden randomisiert auf die Behandlungen mit Vortioxetin (10-20mg/Tag) oder Agomelatin (25-50mg/Tag). Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Die Skala, die primär zur Evaluation der Depression verwendet wurde, war die MADRS. Als Responder galten alle Patienten, deren MADRS Gesamtwert um mindestens 50% im Vergleich zu Baseline gesunken ist. Fehlende Werte wurden mittels LOCF (last observation carried forward) ersetzt.

Die Ansprechrate erhöhte sich während der 12-wöchigen Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen. Nach 12 Wochen sprachen 70% der Patienten im Vortioxetin-Arm auf die Therapie an im Vergleich zu 56% im Agomelatin-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant und spricht für einen Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens ($p=0,002$ für das RR, $p=0,001$ für die Risikodifferenz). Auch der Endpunktparameter der Remission nach 12 Wochen weist eine signifikant höhere Rate unter der Behandlung mit Vortioxetin auf (55% VOR gegenüber 39% AGO; $p<0,001$ für die relative Risikodifferenz von 16%).

Die depressive Symptomatik verbesserte sich nach 8 Wochen statistisch signifikant: Unter der Behandlung mit Vortioxetin konnte der MADRS-Score von 29,08 zu Baseline um 16,53 Punkte (SE 0,48) verbessert werden. Für Agomelatin lag der Wert zu Baseline bei 28,66 und konnte um 14,38 Punkte (SE 0,51) reduziert werden. Die Differenz der mittleren Verbesserung von -2,16 (95%-KI: -3,51;-0,81) war statistisch hochsignifikant ($p<0,01$).

Statistisch signifikante Differenzen in Hedges's g zwischen Vortioxetin und Agomelatin bezüglich der Einzelsymptome der MADRS nach 12 Wochen lassen sich für die Subskalen Sichtbare Traurigkeit ($p=0,005$), Mitgeteilte Traurigkeit ($p=0,031$), innere Anspannung ($p<0,001$), Reduzierter Appetit ($p=0,035$) und Suizidgedanken ($p=0,034$) feststellen. Der Allgemeinzustand verbesserte sich nach 12 Wochen Behandlung unter Vortioxetin statistisch signifikant stärker als unter Agomelatin ($p=0,0055$). Der Zusatznutzen liegt hierbei durch die Verbesserung der Lebensqualität in geringem Umfang. Ebenso verhält es sich mit Werten von Hedges's g beim EQ-5D ($g=0,24$; SE = 0,10; $p=0,022$) und der VAS ($g=0,25$; SE = 0,10; $p=0,018$) gemessenen Lebensqualität.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es ergibt sich für die Behandlung mit Vortioxetin aufgrund der beschriebenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Agomelatin. Die höheren Remissions- und Responderaten sowie die ausgeprägtere Verbesserung der depressiven Symptomatik stellen bedeutsame patientenrelevante Vorteile dar. Diese Resultate treffen auf alle Patientensubgruppen gleichermaßen zu.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin (Brintellix[®]) im Vergleich zu Agomelatin in der Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen mit weiterhin bestehender depressiven Symptomatik trotz adäquater gegenwärtiger Pharmakotherapie darzustellen.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit einer Episode einer Major Depression, welche trotz adäquater pharmakologischer antidepressiver Vortherapie weiterhin mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht, und bei denen sowohl der behandelnde Arzt als auch die Patienten selbst einen Wechsel des Antidepressivums anstreben („switch“).

Intervention

Vortioxetin ist die Intervention, welche hinsichtlich des Nutzens und Zusatznutzens untersucht werden soll. Die Dosierung erfolgte hierbei gemäß den Fachinformationen (Lundbeck/Brintellix[®] 2015a-d).

Vergleichstherapie

Agomelatin wurde als Vergleichstherapie betrachtet. Die Anwendung erfolgt gemäß der Fachinformation (Servier/Valdoxan® 2014).

Endpunkte

Als Grundlage für die Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte diene u.a. die Montgomery-Asberg-Depressions-Skala (MADRS) und des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D.

Nach Ablauf von 8 Wochen:

- Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS)

Nach Ablauf von 12 Wochen:

- Ansprechen (MADRS)
- Remission (MADRS)
- Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS)
- Änderung der Einzelsymptome (MADRS)
- Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studientypen

Die Nutzenbewertung stützt sich auf eine randomisierte, doppelblinde, parallelgruppendesignte, kontrollierte Studie mit flexibler Dosierung.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation

Betrachtet werden erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahre, die an einer Episode der Major Depressiv Disorder leiden. Es wurden Studien mit Patienten in die Auswertung einbezogen, welche trotz adäquater pharmakologischer antidepressiver Vortherapie weiterhin depressive Symptome aufweisen, und bei denen ein Wechsel des Antidepressivums angestrebt wird. Das Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein.

Intervention

Die zu beurteilende Intervention ist Vortioxetin im Rahmen der geltenden Zulassung. Die Anwendung erfolgte gemäß den Fachinformationen.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist ein in Deutschland zugelassenes Antidepressivum mit einer Anwendung gemäß geltender Zulassung. Die Vergleichstherapie beschränkt sich hierbei nicht auf einen speziellen Wirkstoff oder eine Wirkstoffklasse. Vielmehr soll die gesamt verfügbare Evidenz von Vortioxetin in der beschriebenen Patientenpopulation untersucht werden.

Endpunkte

In den Studien sollte mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit oder Lebensqualität erhoben worden sein. Hierunter fallen u.a. klassischerweise die Endpunkte

- Verlauf der depressiven Symptomatik auf einer Depressionsskala

- Response (gemessen auf einer Depressionsskala)
- Remission (gemessen auf einer Depressionsskala)
- Gesamtrate unerwünschte Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Studienabbrüche (insgesamt)
- Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen
- Verlauf der Lebensqualität auf einer entsprechenden Skala

Studientyp

Um einen hohen Evidenzgrad mit einer geringen Ergebnisunsicherheit zu erreichen, werden randomisiert kontrollierte Studien mit einer Doppelverblindung einbezogen.

Studiendauer

Die *European Medicines Agency* empfiehlt für die Beurteilung von Antidepressiva in Bezug auf Depressionen für Kurzzeitstudien eine Studiendauer von ungefähr 6 Wochen (EMA 2013). Aus diesem Grund werden Studien mit mindestens 6wöchiger Dauer einbezogen.

Publikationstyp

Studienberichte, Vollpublikationen und ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregister wurden hinsichtlich der oben erwähnten Kriterien bewertet.

Sprache

Eine Einschränkung in der Sprachwahl wurde nicht vorgenommen.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

	Komponente	Einschlusskriterium
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Episode einer Major Depression, die trotz einer vorherigen adäquaten pharmakologischen antidepressiven Therapie weiterhin eine depressive Symptomatik aufweisen und deshalb auf ein anderes Antidepressivum umgestellt wurden. (Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein)

E2	Intervention	Vortioxetin gemäß Fachinformation
E3	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit oder Lebensqualität wird berichtet: -
E4	Studientyp	RCT, doppelblind
E5	Studiendauer	≥ 6 Wochen
E6	Publikationstyp	Studienberichte, Vollpublikationen, ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregister
E7	Sprache	Keine Einschränkung

Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

	Komponente	Ausschlusskriterium
A1	Patientenpopulation	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (E3 nicht erfüllt)
A4	Studientyp	Studientyp nicht wie definiert (E4 nicht erfüllt)
A5	Studiendauer	Studiendauer nicht wie definiert (E5 nicht erfüllt)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Substanz Vortioxetin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, Die Recherche fand statt am 04.09.2014 beim Host DIMDI, im Kommandomodus. Aktualisierungen wurden durchgeführt am 01.12.2014 und am 03.02.2015. Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (Zeitsegment ME60), sowie Embase (Zeitsegment EM74/Embase Alert).

Die Suche nach der Indikation „Depression“ wurde sowohl mit verschiedenen datenbankspezifischen Schlagworten abgedeckt, als auch mit einer Freitextsuche in den Feldern „Titel“ und „Abstract“. Die Recherche nach den Substanzen wurde ebenfalls als kombinierte Schlagwort- und Freitextsuche durchgeführt. Die Ergebnismengen der beiden Blöcke von Suchschritten wurden anschließend miteinander verknüpft. In den Datenbanken Medline und Embase erfolgte eine Einschränkung der resultierenden Trefferzahl auf randomisierte kontrollierte Studien, dabei kamen datenbankspezifische Filter zum Einsatz. Duplikate wurden in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase/Embase Alert mithilfe der vom Host DIMDI zur Verfügung gestellten Funktion zur Duplikateliminierung entfernt.

Bei den Aktualisierungen am 01.12.2014 und 03.02.2015 wurde in den Datenbanken Medline und Embase/Embase Alert die Suche jeweils mithilfe des Release Date auf den entsprechenden Zeitraum eingeschränkt. Da die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nicht kontinuierlich aktualisiert wird, war diese Einschränkung dort nicht möglich; die Recherche erfolgte jeweils in der gesamten Datenbank. Die Treffermengen der letzten Aktualisierungen am 03.02.2015 gingen in das Flussdiagramm der bibliografischen Recherche für das zu bewertende Arzneimittel in Abschnitt 4.3.1.1.2 ein.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis 04.09.2014, vom 04.09.2014 bis 01.12.2014 und vom 01.12.2014 bis 03.02.2015.

Es wurde dieselbe bibliografische Literaturrecherche verwendet wie in Modul 4A. Es erfolgte dann eine händische Suche nach RCT mit erwachsenen Patienten mit einer Episode einer Major Depression, die trotz einer vorherigen adäquaten pharmakologischen antidepressiven Therapie weiterhin eine depressive Symptomatik aufwiesen und deshalb auf Vortioxetin oder ein anderes Antidepressivum umgestellt wurden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Öffentlich zugängliche Studienregister wurden nach laufenden sowie abgeschlossenen Studien zu Vortioxetin bei Depression durchsucht. Folgende Studienregister wurden in die Suche einbezogen: [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Pharmnet.Bund. Die Recherchen fanden statt am 25.03.2015.

In den Registern clinicaltrials.gov und ICTRP wurde die „Advanced Search“ verwendet, jeweils mit dem Substanznamen und Synonymen im Feld „intervention“ und Suchbegriffen für die Indikation „depression“ im Feld „condition“. Im EU Clinical Trials Register erfolgte die Suche im Modus „Basic Search“, jeweils nach Suchbegriffen für „depression“ verknüpft mit dem Substanznamen/Synonymen. In Pharmnet.Bund wurde gesucht nach dem Substanznamen/Synonymen im Feld „Active substance“ und zusätzlich in den Textfeldern. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien wird unabhängig von zwei Personen durchgeführt.

Die aus der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden nach Bereinigung von Duplikaten zunächst in drei Kategorien eingeteilt:

1. Mögliche Dokumente zum Thema, die mindestens folgende Kriterien erfüllen:
 - a) Patienten mit Major Depression
 - b) Intervention Vortioxetin
 - c) Humanstudie (Originalarbeit)
2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen) zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen und keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Dieser erste Selektionsschritt erfolgt auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts.

Im zweiten Selektionsschritt wird ein Volltextscreening der Dokumente zu 1. durchgeführt. Hier werden alle Studien selektiert, welche die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen und die Ausschlusskriterien nicht erfüllen.

Der dritte Selektionsschritt beinhaltet ein Volltextscreening der Dokumente zu 2., um aus den Übersichtsarbeiten weitere mögliche Primärpublikationen zu identifizieren, die dann wiederum im Volltext gesichtet und bezüglich ihrer Relevanz gemäß Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt werden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studienebene, als auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Hierzu wurden folgende endpunktübergreifende Aspekte systematisch erhoben:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Zur Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene wurden folgende endpunktspezifische Aspekte systematisch dargestellt:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzip)
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Sofern die Ergebnisse zum ITT-Kollektiv nicht vorlagen, wurde das FAS-Kollektiv herangezogen. Dieses Vorgehen wurde als adäquat betrachtet, da das Ideal der ITT-Analysen (Daten aller randomisierten Patienten) in der Praxis häufig schwer zu realisieren ist. Die Analyse des FAS-Kollektives ist so nah wie möglich am ITT-Kollektiv und so realistisch wie möglich. Sie stellt häufig eine konservative Methode dar und spiegelt meist die Effekte wider, welche in der späteren Praxis zu beobachten sind (ICH 1998).

Auf Grundlage der genannten Kriterien wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene, als auch auf Endpunktebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Konnte mit einer großen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, wurde das Verzerrungspotential als „niedrig“ eingestuft. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich bei einer Beseitigung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden. Die Einschätzung wurde abschließend begründet. Wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „hoch“ eingestuft, so wurde auch das Verzerrungspotential auf Endpunktebene der jeweiligen Studie als „hoch“ eingestuft. Dies führte nicht zum Ausschluss der Daten sondern wurde diskutiert.

Grundlage für die Bewertung von Verzerrungsaspekten sowie des Verzerrungspotentials war Anhang 4-F mit den „Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten“.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für diese Zusatznutzenbewertung von Vortioxetin herangezogene randomisierte kontrollierte Studie wird in dem Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt. Hierzu wurden die in dem Abschnitt vorgegebenen Tabellen verwendet. Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie erfolgte durch die Beschreibung von Studiendesign, Studienpopulationen, Art der Interventionen, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung sowie der primären und patientenrelevanten sekundären Endpunkte. Die Studienpopulationen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnizität, Anzahl vorheriger Erkrankungen, Dauer der aktuellen Erkrankung und Schweregrad der Erkrankung beschrieben. In Anhang 4-F erfolgte die Darstellung anhand der Punkte 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (siehe Abbildung 2).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer,

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Ergebnisse der Studie wurden in den entsprechenden Unterabschnitten des Abschnittes 4.3.1 dargestellt. Die Studienpopulation wurde anhand folgender Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Anzahl vorheriger MDEs
- Dauer der aktuellen MDE
- Baseline MADRS

Die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin soll sich entsprechend Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a des SGB auf patientenrelevante therapeutische Effekte stützen. In §3 Absatz 1 wird dabei jeder Effekt als patientenrelevanter therapeutischer Effekt betrachtet, der eine

- Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- Verkürzung der Krankheitsdauer,
- Verlängerung des Überlebens,
- Verringerung von Nebenwirkungen oder
- Verbesserung der Lebensqualität

bedeutet. Die Bereiche Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden dabei vom G-BA (2. Kapitel §§ 11, 13; 4. Kapitel §§ 6, 7, 24 VerFO) als patientenrelevant benannt⁴.

⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (Stand: zuletzt geändert am 21. Februar 2013). Available: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerFO_2013-02-21.pdf [Abgerufen 13.11.2014]

Patientenrelevante Endpunkte

Die MADRS wird als Bewertungsskala hinsichtlich der Symptome innerhalb einer Depression herangezogen. Unter Berücksichtigung dieser Skala wurden die Endpunkte wie folgt gewählt:

- Ansprechen nach 12 Wochen
- Remission nach 12 Wochen
- Änderung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen
- Änderung der depressiven Symptomatik nach 12 Wochen
- Änderung von Einzelsymptomen nach 12 Wochen

Des Weiteren wurden die Endpunkte:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen

betrachtet.

Die Endpunkte, die im Rahmen der Bewertung betrachtet werden, sind hinsichtlich der Kriterien des G-BA als patientenrelevant einzustufen und geeignet, den Zusatznutzen von Vortioxetin zu bewerten.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

In Abschnitt 3.2 wird ausführlich die Symptomatik einer MDE dargestellt. Die Reduktion der depressiven Symptomatik ist somit das entscheidende Therapieziel.

Die Endpunkte

- „Ansprechen nach 12 Wochen“,
- „Änderung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen“,
- „Änderung der depressiven Symptomatik nach 12 Wochen“,
- „Änderung der Einzelsymptome nach 12 Wochen“

sind patientenrelevant, weil sie die Veränderung des Gesundheitszustands und damit die Morbidität bewerten.

Sowohl Patienten als auch Ärzte haben die Bedeutung etablierter Endpunkte der antidepressiven Therapie bewertet (Danner et al., 2011). Die Patienten bewerten die Ansprechraten 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 Ansprechraten und der Remission als vornehmlich relevante Endpunkte einer antidepressiven Therapie bestätigt (Kreimendahl et al. 2014). Darüber hinaus wurde in einem dritten Ansatz ein Delphi-Panel zur Bestimmung der patientenrelevanten 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.

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 Dienstleistungen
- Verhinderung des Wiederauftretens der Depression
- Verlängerung der Intervalle zwischen den depressiven Episoden
- Geringeres suizidales Risiko
- Reduziertes Risiko einer therapie-resistenten Depression (Nemeroff 2007)

Änderung der depressiven Symptomatik

Die Verminderung der depressiven Symptome gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Die Veränderung der depressiven Symptomatik, gemessen anhand einer validierten Depressions-Skala gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Differenz validierter Skalenwerte zwischen Studienbeginn und Studienende als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013), was dem Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik entspricht. Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung der Verbesserung der depressiven Symptomatik aus (DGPPN 2012). Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011).

Ansprechen

Die Verminderung der depressiven Symptome gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Das Ansprechen, definiert als eine mindestens 50%ige Verbesserung auf einer validierten Depressionsskala, gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die *Response* (Ansprechen) als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie aus (DGPPN 2012). Auch in den

Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011).

Remission

Eine Remission bedeutet das Absinken der depressiven Symptomatik auf ein nicht mehr als depressiv einzustufendes Niveau. Daher kommt der Remission eine besondere Bedeutung zu. Die Remission gilt als relevantes Behandlungsziel bei der Behandlung von Patienten mit depressiven Störungen (DGPPN 2012). Eine Remission kennzeichnet eine Verkürzung der Krankheitsdauer, gibt Auskunft über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Remission als relevanten Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die HAMD und die MADRS. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression (Klassifikation S3-Leitlinie) weist die MADRS und die HAMD Skala als bewährte Skalen zur Beurteilung der Verbesserung der depressiven Symptomatik aus (DGPPN 2012). Auch in den Nutzenbewertungen A05-20A und A05-20C des IQWiG findet dieser Endpunkt anhand dieser Skalen Berücksichtigung (IQWiG 2010, IQWiG 2011).

Veränderung des Allgemeinzustandes

Die Verbesserung des Allgemeinzustandes gibt Auskunft über die Verbesserung des Gesundheitszustandes und über die Morbidität des Patienten und ist somit als patientenrelevant einzustufen. Die EMA empfiehlt in ihrer Guideline die Verbesserung des Allgemeinzustandes als relevanten sekundären Endpunkt in klinischen Studien zur Indikation der Depression zu erheben (EMA 2013). Als validierte Skalen empfiehlt die EMA die CGI Skala.

Verbesserung der Lebensqualität

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ ist ein patientenrelevanter Endpunkt, da er die Veränderung der Lebensqualität bewertet.

EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D)

Beim EQ-5D handelt es sich um einen generischen Fragebogen, der Lebensqualität aus Patientensicht erfasst⁵. Er beinhaltet zwei Komponenten: die fünf verbal dargestellten Dimensionen (Mobilität, Selbständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression) und eine VAS. Der EQ-5D wurde auch für die deutsche Bevölkerung validiert⁶. Auch für die VAS hat eine Vielzahl Studien gezeigt, dass

⁵ The EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. Health Policy, 16, 199-208.

⁶ Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. & von der Schulenburg, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ, 6, 124-30.

eine generische VAS eine verlässliche und valide Methode darstellt, die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten darzustellen^{7 8 9}. Der G-BA hat den EQ-5D bereits in einer vergleichbaren Nutzenbewertung berücksichtigt und als patientenrelevant angenommen¹⁰.

Verringerung von Nebenwirkungen

Die Endpunkte

- „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“,
 - „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen und
 - „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“
- sind patientenrelevant, da sie die Verringerung von Nebenwirkungen und deren Auswirkungen (Studienabbruch) bewerten.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit patientenrelevant.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Darstellung der Sicherheit und Verträglichkeit eines Wirkstoffes z.B. anhand der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind obligater Bestandteil bei der Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation eines Arzneimittels. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse geben Auskunft über die Verringerung von Nebenwirkungen,

7 de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., van Sandick, J. W., Hulscher, J. B., de Haes, J. C. & Sprangers, M. A. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*, 13, 311-20.

8 Fries, J. F. & Ramey, D. R. 1997. "Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health related quality-

9 Youngblut, J. M. & Casper, G. R. 1993. Single-item indicators in nursing research. *Res Nurs Health*, 16, 459-65

¹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Fingolimod. Available: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf [Accessed 13.11.2014].

welche direkten Einfluss auf die Fortsetzung der Therapie haben und sind somit patientenrelevant.

In der Studie 14178A wurden alle UE mittels MedDRA Version 15.1 kodiert. Die Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse beruhen auf einzelnen MedDRA-Preferred-Terms bzw. System Organ Classes (SOC).

Operationalisierung der Endpunkte

Es wurde für jeden patientenrelevanten Endpunkt nur eine Operationalisierung verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entfällt

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die Ergebnisse des primären Endpunkts „Änderung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen“ zusätzlich zur a priori geplanten primären OC, MMRM Auswertung einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) unter Handhabung der Daten gemäß Last Observation Carried Forward (LOCF) gegenübergestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden die folgenden a priori geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Geschlecht
- Alter zu Studienbeginn (>50 Jahre vs. ≤ 50 Jahre sowie >65 Jahre vs. ≤ 65 Jahre)
- Schwere der Erkrankung (Baseline MADRS < 30 vs. ≥ 30)

Es wurden die in der Studie a priori festgelegten Trennpunkte verwendet. Die Studie wurde in Europa in 14 Ländern und 71 Zentren durchgeführt. Eine subgruppenanalytische Auftrennung nach Ländern und Zentren wird aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen als nicht sinnvoll erachtet.

Die Subgruppenanalysen erfolgten für den a priori geplanten primären Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen“.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁶ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁸.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁹.

¹⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁷ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁸ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Entfällt

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
303	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Placebo
304	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 2,5 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
305	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 1 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Placebo
315	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 15 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
316	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
11492A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 6 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Venlafaxin 225 mg/Tag Placebo
11984A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung:	Vortioxetin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	2,5 mg/Tag Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
12541A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 5 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
13267A	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 15 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
317	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 15 mg/Tag Placebo
202	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Duloxetin 60 mg/Tag Placebo
CCT-002	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 2 Wochen	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
CCT-003	nein	nein	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase:	Vortioxetin 5 mg/Tag Vortioxetin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				2 Wochen	10 mg/Tag Placebo
14122A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Vortioxetin 20 mg/Tag Placebo
15906A	nein	ja	laufend	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Paroxetin 20 mg Placebo
14178A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 12 Wochen	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Agomelatin 25-50 mg/Tag
13926A	nein	ja	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10 mg/Tag Venlafaxin 150 mg/Tag
318	nein	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche	Vortioxetin 10-20 mg/Tag Escitalopram 10-20 mg/Tag
15907A	nein	ja	laufend	Behandlung: 8 Wochen	Vortioxetin 10 mg/Tag Escitalopram 10-20 mg/Tag
11985A	ja	ja	abgeschlossen	Phase 1: Offene Behandlung 12 Wochen Phase 2: Doppelblinde Behandlung 24-64 Wochen	Vortioxetin 5-10 mg/Tag Vortioxetin 5-10 mg/Tag Placebo
11492C	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 5-10 mg/Tag
11984B	ja	ja	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 2,5-10 mg/Tag
301	ja	nein	abgeschlossen	Behandlung: 52 Wochen	Vortioxetin 2,5-10 mg/Tag

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
nein ¹ : in Zusammenarbeit mit H.Lundbeck A/S					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 03.02.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
303	Nicht zutreffende Patientenpopulation
304	Nicht zutreffende Patientenpopulation
305	Nicht zutreffende Patientenpopulation
315	Nicht zutreffende Patientenpopulation
316	Nicht zutreffende Patientenpopulation
11492A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
11984A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
12541A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
13267A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
317	Nicht zutreffende Patientenpopulation
202	Nicht zutreffende Patientenpopulation
CCT-002	Nicht zutreffende Patientenpopulation
CCT-003	Nicht zutreffende Patientenpopulation
14122A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
15906A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
13926A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
318	Nicht zutreffende Patientenpopulation
15907A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
11985A	Nicht zutreffende Patientenpopulation
11492C	Nicht zutreffende Patientenpopulation
11984B	Nicht zutreffende Patientenpopulation
301	Nicht zutreffende Patientenpopulation

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

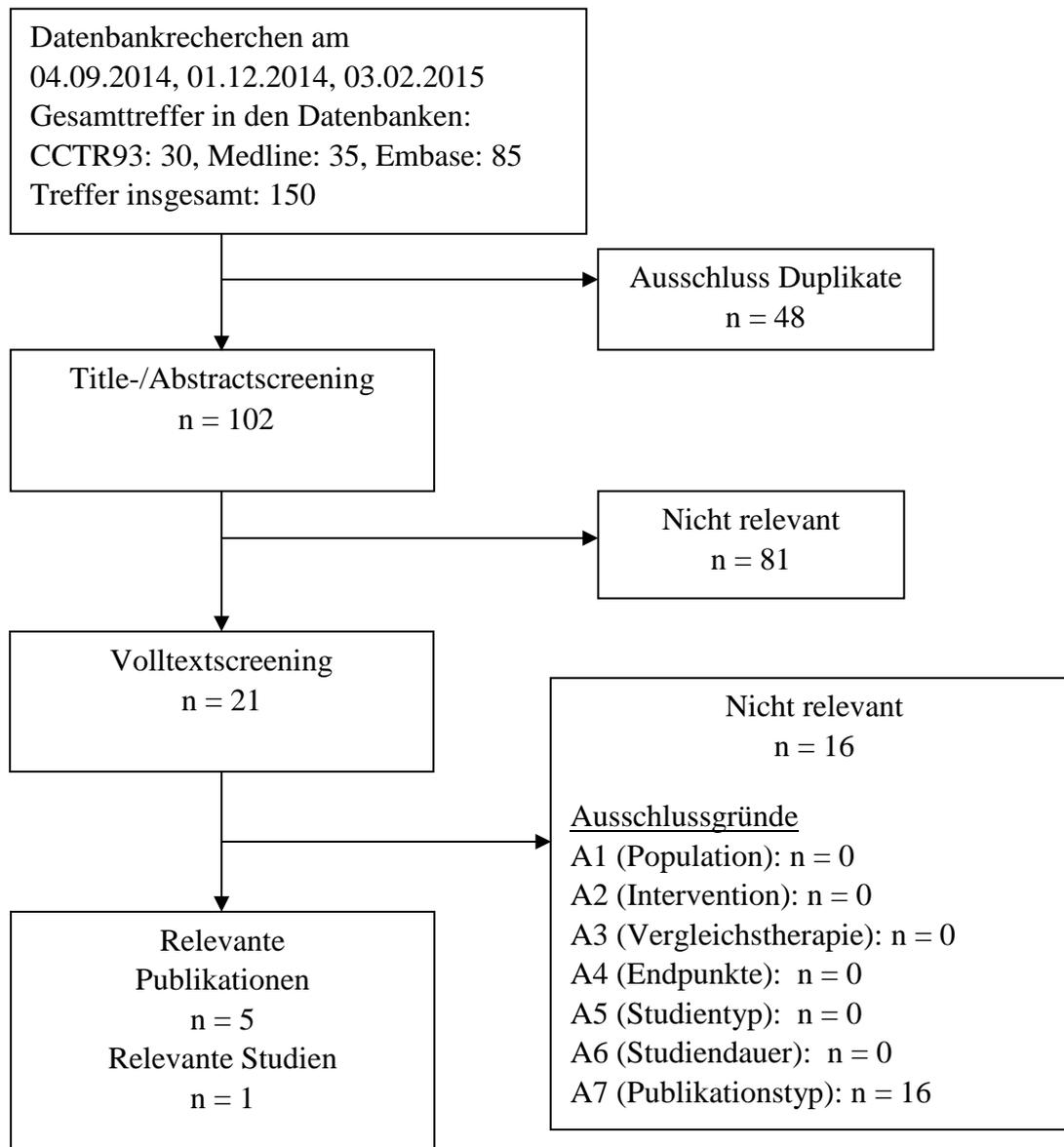


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Vortioxetin durchgeführt. Die erste Recherche fand am 04.09.2014 statt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 01.12.2014 für den Zeitraum vom 04.09.2014 bis 01.12.2014 und am 03.02.2015 für den Zeitraum vom 01.12.2014 bis 03.02.2015. Im Flussdiagramm sind die Gesamttreffer für jede Datenbank einzeln dargestellt.

Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben.

Die systematische Suche ergab insgesamt 150 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 102 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 21 Publikationen gesichtet. Es konnten fünf relevante Publikationen identifiziert werden. Diese konnten einer relevanten Studie zugeordnet werden.

Um eine bestmögliche Evidenzlage analysieren zu können, wurden bei der Selektion auch Poster und Abstracts berücksichtigt.

Relevante Studie	Relevante Publikationen
14178A	<p>Häggsström, L./Nielsen, R.Z./Danchenko, N./Poulsen, L. (2013a): A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. In: European neuropsychopharmacology, 23. Jg., S. 412.</p> <p>Häggsström, L./Nielsen, R.Z./Dragheim, M.(2013b): Randomized, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with MDD after inadequate response to SSRI or SNRI treatment. In: European Psychiatry, 28. Jg.</p> <p>Lundbeck (2013): A Randomised, Double-blind, Parallel-group, Active-controlled, Flexible Dose Study Evaluating the Effects of Lu AA21004 Versus Agomelatine in Adult Patients Suffering From Major Depressive Disorder With Inadequate Response to Antidepressant Treatment [NCT01488071; EUCTR2011-002362-21]. ClinicalTrials.gov [www.clinicaltrials.gov]. 2011.</p> <p>Montgomery, S.A./Nielsen, R.Z./Poulsen, L.H./Häggsström, L. (2014): A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. In: Human psychopharmacology, 29. Jg., H. 5, S. 470-482</p> <p>Papakostas, G./Dragheim, M./Nielsen, R.Z. (2014): Efficacy and tolerability of vortioxetine is independent of previous treatment in MDD patients switched after an inadequate response. In: European Neuropsychopharmacology, 24. Jg., S. 466.</p>

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
14178A	clinicaltrials.gov [NCT01488071]	ja	ja	abgeschlossen
15907A	clinicaltrials.gov [NCT02272517]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 hat den Stand 25.03.2015.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamttrefferzahl von 100 für das zu bewertende Arzneimittel Vortioxetin. Davon konnten 8 Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und den 2 in Tabelle 4-7 gelisteten Studien zugeordnet werden. Duplikate wurden händisch eliminiert. Von den verbleibenden 92 ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurden 55 Duplikate händisch eliminiert. Die verbleibenden 37 Studien sind in Anhang 4-D1 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
14178A	Ja	Ja	Nein	Ja [Lundbeck 2013]	Ja [NCT01488071]	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
14178A	RCT, doppelblind, parallel, flexible Dosierung	Erwachsene Patienten mit schwerer Depression (MDD) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren, die nicht oder nur teilweise auf eine SRI-Monotherapie angesprochen haben und einen MADRS Gesamtwert von ≥ 22 und einen MADRS Wert für Item 1 (sichtbare Traurigkeit) ≥ 3 aufweisen und einem Therapiewechsel zugestimmt haben.	Vortioxetin (n= 255) Agomelatin (n= 246)	Behandlung: 12 Wochen Safety Follow-Up: 4 Wochen	Europa (Österreich, Belgien, Bulgarien, Tschechien, Estland, Deutschland, Italien, Litauen, Polen, Rumänien, Spanien, Schweden, Großbritannien), Russland 1/2012 – 12/2012	Primärer Endpunkt: Änderung des MADRS-Gesamtwertes von Baseline bis Woche 8; patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Vergleich der Wirksamkeit über 12 Wochen bezogen auf: Depressive Symptome (MADRS), globale Verbesserung (CGI-I), Lebensqualität (EQ-5D); Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit über 12 Wochen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vortioxetin	Agomelatin	Vorbehandlung
14178A	<p>Startdosis: 10 mg/Tag (fix für die 1. Woche). Am Ende der Woche 1, 2, 3 und 4 konnte die Dosis auf 20 mg/Tag erhöht werden wenn ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen vorlag. Nach Woche 4 durfte die Dosierung nicht mehr geändert werden. Es konnte nicht weniger als 10 mg/Tag und nicht mehr als 20 mg/Tag verabreicht werden.</p>	<p>Startdosis: 25 mg/Tag (fix für die ersten beiden Wochen). Am Ende der Woche 2, 3 und 4 konnte die Dosis auf 50 mg/Tag erhöht werden wenn ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen vorlag. Nach Woche 4 durfte die Dosierung nicht mehr geändert werden. Es konnte nicht weniger als 25 mg/Tag und nicht mehr als 50 mg/Tag verabreicht werden.</p>	<p>Patienten waren mit einer SRI Monotherapie für mindestens 6 Wochen (SSRI/SNRI) vorbehandelt. Patienten haben trotz mindestens 6-wöchiger SRI Therapie weiterhin depressive Symptome. Ein Therapiewechsel wird sowohl vom Behandler als auch vom Patient avisiert.</p>

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N (APTS)	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität Weiße/Asiaten (%)	Anzahl voriger MDEs [MW ± SD]	Dauer der aktuellen MDE (Wochen) [MW ± SD]	Baseline MADRS* [MW ± SD]
14178A							
Vortioxetin	253	47,0	195/58 (77,1/22,9)	252/1 (99,6/0,4)	2,6 ± 2,1	18,6 ± 10,4	29,1 ± 4,4
Agomelatin	242	45,6	175/67 (72,3/27,7)	242/0 (100/0)	2,4 ± 1,8	19,2 ± 10,9	28,7 ± 4,0

Abkürzungen: APTS = All Patients Treated Set, w = weiblich, m = männlich, MDE = Major Depressive Episode, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

* Daten des FAS-Kollektivs angegeben; N=252 (Vortioxetin), N=241 (Agomelatin)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie 14178A unterscheidet sich von den Studien, die in dem Dossier A dargestellt werden insbesondere bezüglich der Patientenpopulation. Im Gegensatz zur Patientenpopulation im Dossier A wurden in die Studie 14178A nur Patienten eingeschlossen, welche zum Zeitpunkt des Screenings und der Baseline Erhebung für mindestens 6 Wochen vor Einschluss eine SRI-Monotherapie (SSRIs: Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin und SNRIs: Duloxetin, Venlafaxin) zur Behandlung der MDE oder einer rezidivierenden MDD erhalten haben. Die Patienten haben trotz der vorherigen Therapie weiterhin depressive Symptome mit einem MADRS Gesamtwert von ≥ 22 und einen MADRS Wert für Item 1 (sichtbare Traurigkeit) ≥ 3 , so dass der behandelnde Arzt einen Wechsel des Antidepressivums anstrebt. Laut Nationaler Versorgungsleitlinie zur Unipolaren Depression stellt der Wechsel des Antidepressivums die häufigste Strategie bei unzureichender Wirkung der vorangehenden Therapie dar (DGPPN 2012). Gemäß der Leitlinie sollte bei einem Wechsel der antidepressiven Therapie auch die Wirkstoffklasse gewechselt werden. Bei einer Vorbehandlung mit einem SSRI oder einem SNRI entspricht ein Wechsel auf Vortioxetin bzw. Agomelatin demnach den aktuellen Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie und spiegelt den deutschen Versorgungskontext wieder. Diese Studie ist eine direkte Vergleichsstudie mit Agomelatin ohne Placebo Kontrolle.

Die Studie 14178A ist eine interventionelle, prospektive, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel gruppierte, aktiv-vergleichende (Agomelatin) Studie mit flexiblen Dosierungen. Die Randomisierung wurde im Verhältnis 1:1 entweder zur Behandlung mit Vortioxetin mit flexibler Dosierung (10 oder 20 mg/Tag) oder mit Agomelatin mit flexibler Dosierung (25 oder 50 mg/Tag) vorgenommen, wobei die Startdosis 10 mg / Tag im Vortioxetin-Arm und 25 mg / Tag im Agomelatin-Arm betrug.

Die Übertragbarkeit der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
14178A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 14178A handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen durch einen vorher computer-generierten Code zufällig vorgenommen wurde. Diese Zuordnung, die mittels IV/WR-System durchgeführt wurde, war keinem an der Studie Beteiligten (also weder Patient noch Behandler oder Beurteiler) bekannt und wurde auch im Studienverlauf nicht bekannt. Die beiden Arme der Studie 14178A sind sehr homogen hinsichtlich der Baseline-Charakteristika. Durch die analoge Applikationsform der beiden Therapien konnte die Verblindung ohne Probleme für beide Seiten, die Prüfärzte und die Patienten, aufrechterhalten werden. Bei der Vorbereitung der Analyse der Studie wurden alle Schritte des klinischen Datenmanagements vor Entblindung der Studie (und damit ohne Kenntnis der tatsächlichen Behandlungsgruppe eines Patienten) durchgeführt, wodurch gesichert wurde, dass keine ergebnissteuernden Änderungen eingebracht werden konnten. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hätten verursachen können, lagen nicht vor. Somit ist die Studie insbesondere aufgrund des Designs und der durch die Randomisierung homogenen Verteilung der Charakteristika der Patienten auf die beiden Studienarme als Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	14178A
Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen	ja
Remission (MADRS) nach 12 Wochen	ja
Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen	ja
Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen	ja
Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen	ja
Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen	ja
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	ja
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	ja
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	ja

Für die nachfolgende Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte werden jeweils die Ergebnisse des FAS-Kollektivs dargestellt. Das FAS-Kollektiv umfasst alle Patienten des APTS-Kollektivs, für die sowohl eine gültigen Baseline-Untersuchung als auch mindestens eine gültige post-Baseline-Auswertung des MADRS Gesamtwerts vorliegt. Die Analyse des FAS-Kollektivs ist so nah wie möglich am ITT-Kollektiv und so realistisch wie möglich. Sie stellt eine konservative Methode dar und spiegelt meist die Effekte wieder, welche in der späteren Praxis zu beobachten sind (ICH 1998).

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgt jeweils auf Basis des APTS-Kollektivs, d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekommen hatten.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Ansprechen (MADR5) nach 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Items (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Ferner stand bei der Entwicklung der Skala die Sensitivität bezogen auf den Behandlungseffekt im Vordergrund. Symptome werden auf einer 7-Punkt Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Definitionen des Schweregrades werden durch 2-Punkt Intervalle beschrieben.</p> <p>MADR5 Response: Als Responder galten alle Patienten, deren MADRS Gesamtwert um mindestens 50% im Vergleich zu Baseline gesunken ist. Fehlende Werte wurden mittels LOCF (last observation carried forward) ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Ansprechen (MADR5) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wenig vor wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen

können. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der depressiven Symptomatik als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	VOR	AGO	VOR	AGO	VOR vs. AGO
14178A	252	241	176 (69,8)	135 (56,0)	1,25 [1,09;1,43], p=0,002 1,82 [1,26;2,63], p=0,002 13,8% [5,4%;22,3%], p=0,001

Daten-Analyse basierend auf FAS, LOCF
Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, LOCF = Last observation carried forward
Quelle: 14178A - Lundbeck 2013

Die Ansprechrate erhöhte sich während der 12-wöchigen Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen. Nach 12 Wochen sprachen 70% der Patienten im Vortioxetin-Arm auf die Therapie an im Vergleich zu 56% im Agomelatin-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,002 für das RR).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht

darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Items (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Ferner stand bei der Entwicklung der Skala die Sensitivität bezogen auf den Behandlungseffekt im Vordergrund. Symptome werden auf einer 7-Punkt Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Definitionen des Schweregrades werden durch 2-Punkt Intervalle beschrieben.</p> <p>MADRS Remission: Als Remitter galten alle Patienten, die nach 12 Wochen einen MADRS Gesamtwert ≤ 10 erreichten. Fehlende Werte wurden mittels LOCF (last observation carried forward) ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der depressiven Symptomatik als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Remission (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	VOR	AGO	VOR	AGO	VOR vs. AGO
14178A	252	241	139 (55,2)	95 (39,4)	1,40 [1,15;1,70], p<0,001 1,89 [1,32;2,71], p<0,001 15,7% [7,0%;24,4%], p<0,001
Daten-Analyse basierend auf FAS, LOCF Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, LOCF = Last observation carried forward Quelle: 14178A - Lundbeck 2013					

Der Anteil an MADRS Remittern erhöhte sich während der 12-wöchigen Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen. Nach 12 Wochen waren im Vortioxetin-Arm mehr als die Hälfte (55%) aller Patienten Remitter im Vergleich zu 39% im Agomelatin-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Items (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Ferner stand bei der Entwicklung der Skala die Sensitivität bezogen auf den Behandlungseffekt im Vordergrund. Symptome werden auf einer 7-Punkt Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Definitionen des Schweregrades werden durch 2-Punkt Intervalle beschrieben.</p> <p>MADRS Gesamtwert:</p> <p>Der Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen. Er kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen.</p> <p>Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline erfolgte mittels gemischten Modells für wiederholte Messwerte (MMRM). In dieses Modell wurden Behandlung, Woche und Zentrum als feste Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate eingeschlossen. Des Weiteren wurden Interaktionen zu Baseline-Wert×Woche und Behandlung×Woche berücksichtigt. Basierend auf der MAR-Annahme wurde die Analyse mit OC-Daten durchgeführt.</p> <p>Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden zusätzlich die Ergebnisse mittels LOCF-Verfahren für das Ersetzen fehlender Werte dargestellt. Die Auswertung erfolgt mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den festen Faktoren Behandlung und Zentrum und Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>Dieser primäre Studienendpunkt wurde laut Studienprotokoll primär auf Nicht-Unterlegenheit geprüft. Da die Nicht-Unterlegenheitshypothese zurückgewiesen werden konnte, wurde sodann auf Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Agomelatin geprüft und auch dieses Ergebnis ergab statistische Signifikanz. Durch diesen Ansatz bleibt die Kontrolle der Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art auf dem 5%-Niveau gewährleistet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der depressiven Symptomatik als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung in Woche 8 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD			
Primäre Analyse: MMRM							
14178A							
VOR	252	29,08±4,36	220	12,22±7,80	-16,53±0,48	-2,16±0,69 [-3,51;-0,81]	-0,30±0,10 [-0,50;-0,11]
AGO	241	28,66±3,96	190	13,43±7,55	-14,38±0,51	p=0,002	p=0,002
Sensitivitätsanalyse: LOCF, ANCOVA							
14178A							
VOR	252	29,08±4,36	252	13,82±8,90	-15,52±0,55	-3,14±0,75 [-4,62;-1,66]	-0,36±0,09 [-0,53;-0,18]
AGO	241	28,66±3,96	241	16,41±9,40	-12,38±0,57	p<0,001	p<0,001
primäre Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM; Sensitivitätsanalyse auf LOCF, ANCOVA Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, LOCF = Last Observation Carried Forward, ANCOVA = Analysis of Covariance Quelle: 14178A - Lundbeck 2013							

Die depressive Symptomatik verringerte sich nach 8 Wochen Behandlung in beiden Studienarmen, d.h. sie verbesserten sich im Mittel um 17 (Vortioxetin) bzw. 14 (Agomelatin) Punkten auf der MADRS-Skala. Der mittlere Unterschied von -2,16 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Vortioxetin ($p=0,002$). Hedges' g beträgt -0,30 zugunsten von Vortioxetin und ist ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,002$).

Ferner wurden die Ergebnisse der Analyse des primären Effektivitätsparameters durch die ANCOVA des FAS mittels LOCF bestätigt. Die Sensitivitätsanalyse zeigt die Robustheit der Ergebnisse. Der Effekt ist mittels der LOCF-Auswertung etwas deutlicher ausgeprägt. Die größere Differenz bei der Anwendung der LOCF-Methode gegenüber Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ist durch die höhere Abbrecherquote in der Behandlungsgruppe Agomelatin bedingt. Die Ergebnisse führen zur gleichen Schlussfolgerung wie die primäre MRMM-Analyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Items (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Ferner stand bei der Entwicklung der Skala die Sensitivität bezogen auf den Behandlungseffekt im Vordergrund. Symptome werden auf einer 7-Punkt Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt. Definitionen des Schweregrades werden durch 2-Punkt Intervalle beschrieben.</p> <p>MADRS Gesamtwert:</p> <p>Der Gesamtwert setzt sich aus den Werten für die 10 Einzelsymptome zusammen. Er kann somit Werte zwischen 0 und 60 annehmen.</p> <p>Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline erfolgte mittels gemischtem Modell für wiederholte Messwerte (MMRM). In dieses Modell wurden Behandlung, Woche und Zentrum als feste Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate eingeschlossen. Des Weiteren wurden Interaktionen zu Baseline-Wert×Woche und Behandlung×Woche berücksichtigt. Basierend auf der MAR-Annahme wurde die Analyse mit OC-Daten durchgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der depressiven Symptomatik als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Woche 12		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD			
14178A							
VOR	252	29,08±4,36	200	9,20±7,06	-18,95±0,50	-2,03±0,72 [-3,45;-0,60]	-0,29±0,10 [-0,49;-0,08]
AGO	241	28,66±3,96	178	10,89±7,46	-16,92±0,53	p=0,005	p=0,006
Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements Quelle: 14178A - Lundbeck 2013							

Die depressive Symptomatik verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung in beiden Studienarmen, d.h. sie verbesserten sich im Mittel um 19 (Vortioxetin) bzw. 17 (Agomelatin) Punkten auf der MADRS-Skala. Der mittlere Unterschied von -2,03 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Vortioxetin (p=0,005). Hedges' g beträgt -0,29 zugunsten von Vortioxetin und ist ebenfalls statistisch signifikant (p=0,006).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Die MADRS ist eine Fremdbeurteilungsskala mit zehn Items (sichtbare Traurigkeit, mitgeteilte Traurigkeit, innere Anspannung, reduzierter Schlaf, reduzierter Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Antriebsmangel, Gefühl der Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Suizidgedanken) zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Ferner stand bei der Entwicklung der Skala die Sensitivität bezogen auf den Behandlungseffekt im Vordergrund.</p> <p>MADRS Einzelsymptome: Die Werte der Einzelsymptome werden auf einer 7-Punkt Skala von 0 (keine Symptome) bis 6 (schwerwiegende Symptome) beurteilt.</p> <p>Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline erfolgte mittels gemischtem Modell für wiederholte Messwerte (MMRM). In dieses Modell wurden Behandlung, Woche und Zentrum als feste Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate eingeschlossen. Des Weiteren wurden Interaktionen zu Baseline-Wert×Woche und Behandlung×Woche berücksichtigt. Basierend auf der MAR-Annahme wurde die Analyse mit OC-Daten durchgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der depressiven Symptomatik als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Änderung von Einzelsymptomen (MADRS) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Woche 12		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert
	n	Mittelwert*	n	Mittelwert ± SE			
Sichtbare Traurigkeit							
14178A							
VOR	252	3,77	200	kA im CSR	-2,68±0,07	-0,30±0,11	-0,29±0,10
AGO	241	3,68	178	kA im CSR	-2,38±0,08	[-0,51;-0,09] p=0,006	[-0,49;-0,09] p=0,005
Mitgeteilte Traurigkeit							
14178A							
VOR	252	3,79	200	kA im CSR	-2,49±0,07	-0,24±0,11	-0,22±0,10
AGO	241	3,67	178	kA im CSR	-2,26±0,08	[-0,45;-0,02] p=0,029	[-0,43;-0,02] p=0,031
Innere Anspannung							
14178A							
VOR	252	3,08	200	kA im CSR	-1,85±0,07	-0,35±0,09	-0,36±0,10
AGO	241	3,03	178	kA im CSR	-1,50±0,07	[-0,53;-0,16] p<0,001	[-0,57;-0,16] p<0,001
Reduzierter Schlaf							
14178A							
VOR	252	3,37	200	kA im CSR	-2,33±0,08	-0,20±0,11	-0,18±0,10
AGO	241	3,33	178	kA im CSR	-2,13±0,08	[-0,42;0,01] p=0,062	[-0,38;0,02] p=0,079
Reduzierter Appetit							
14178A							
VOR	252	2,04	200	kA im CSR	-1,62±0,06	-0,18±0,09	-0,22±0,10
AGO	241	2,01	178	kA im CSR	-1,44±0,06	[-0,35;-0,01] p=0,036	[-0,42;-0,02] p=0,035
Konzentrationschwierigkeiten							
14178A							
VOR	252	3,36	200	kA im CSR	-1,82±0,07	-0,08±0,10	-0,08±0,10
AGO	241	3,31	178	kA im CSR	-1,74±0,08	[-0,28;0,13] p=0,453	[-0,28;0,12] p=0,451
Antriebsmangel							
14178A							
VOR	252	3,33	200	kA im CSR	-2,13±0,07	-0,18±0,11	-0,17±0,10
AGO	241	3,35	178	kA im CSR	-1,95±0,08	[-0,38;0,03] p=0,096	[-0,38;0,03] p=0,090
Gefühl der Gefühllosigkeit							
14178A							
VOR	252	3,10	200	kA im CSR	-2,05±0,07	-0,17±0,10	-0,17±0,10
AGO	241	3,06	178	kA im CSR	-1,88±0,07	[-0,36;0,03] p=0,089	[-0,37;0,04] p=0,109
Pessimistische Gedanken							
14178A							
VOR	252	2,53	200	kA im CSR	-1,65±0,06	-0,14±0,09	-0,16±0,10
AGO	241	2,46	178	kA im CSR	-1,51±0,07	[-0,32;0,04] p=0,118	[-0,36;0,04] p=0,127
Suizidgedanken							
14178A							
VOR	252	0,71	200	kA im CSR	-0,54±0,03	-0,09±0,04	-0,22±0,10
AGO	241	0,65	178	kA im CSR	-0,45±0,03	[-0,17;-0,02] p=0,018	[-0,42;-0,02] p=0,034
Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM							
Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, kA = keine Angabe, CSR = Clinical Study Report							
* Standardabweichungen für die Baseline-Werte liegen im Studienbericht nicht vor.							
Quelle: 14178A - Lundbeck 2013							

In allen Einzelsymptomen ist nach 12 Wochen Behandlungsdauer jeweils eine Verbesserung in beiden Studienarmen zu sehen. Die Verbesserung ist dabei jeweils deutlicher im Vortioxetin-Arm als im Agomelatin-Arm. Für die Symptome *Sichtbare Traurigkeit* ($p=0,006$), *Mitgeteilte Traurigkeit* ($p=0,029$), *Innere Anspannung* ($p<0,001$), *Reduzierter Appetit* ($p=0,036$) und *Suizidgedanken* ($p=0,018$) ist der beobachtete mittlere Unterschied zugunsten von Vortioxetin jeweils statistisch signifikant. Auch bezüglich Hedges' g ist für diese Einzelsymptome (*Sichtbare Traurigkeit* ($p=0,005$), *Mitgeteilte Traurigkeit* ($p=0,031$), *Innere Anspannung* ($p<0,001$), *Reduzierter Appetit* ($p=0,035$) und *Suizidgedanken* ($p=0,034$)) der beobachtete Unterschied zugunsten von Vortioxetin jeweils statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Die Clinical Global Impressions Skalen dienen der Bewertung des Erfolgs einer psychopharmakologischen Behandlung durch die Globalbeurteilung eines Arztes. Beurteilt werden unter anderem die Schwere der Erkrankung (CGI-S) und die Zustandsänderung (CGI-I).</p> <p>Zustandsänderung CGI-I:</p> <p>Die Zustandsänderung (CGI-I) wird im Vergleich zum Beginn der Behandlung beurteilt und auf einer 7-stufigen, bipolaren Skala kategorisiert von 1 (Zustand ist sehr viel besser) bis 7 (Zustand ist sehr viel schlechter).</p> <p>Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline erfolgte mittels gemischtem Modell für wiederholte Messwerte (MMRM). In dieses Modell wurden Behandlung, Woche und Zentrum als feste Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate eingeschlossen. Des Weiteren wurden Interaktionen zu Baseline-Wert×Woche und Behandlung×Woche berücksichtigt. Basierend auf der MAR-Annahme wurde die Analyse mit OC-Daten durchgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in **Anhang 4-F**. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in **Anhang 4-F**.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung des Allgemeinzustandes als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline n	Woche 12 n	Woche 12 CGI-I Wert Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert
14178A					
VOR	252	200	1,74±0,06	-0,25±0,09 [-0,42;-0,07]	-0,21±0,10 [-0,41;-0,01]
AGO	241	178	1,99±0,07	p=0,0055	p=0,0437
Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements Quelle: 14178A - Lundbeck 2013					

Der Allgemeinzustand verbesserte sich nach 12 Wochen Behandlung in beiden Studienarmen, d.h. der CGI-I verbesserte sich auf einen Mittelwert von 1,74 (Vortioxetin) bzw. 1,99 (Agomelatin). Der mittlere Unterschied von -0,25 Punkten zugunsten von Vortioxetin ist statistisch signifikant (p=0,0055).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Der EQ-5D-Fragebogen wurde entwickelt, um das Wohlbefinden der Patienten anhand eines von den Patienten auszufüllenden Fragebogens zu messen und umfasst fünf deskriptive Dimensionen (Mobilität, Für sich selbst sorgen, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und eine visuelle Analogskala (Gesamtgesundheitszustand).</p> <p>Der EQ-5D-Fragebogen ist zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt worden.</p> <p>Gesamtindex: Die fünf deskriptiven Items werden auf einer 3-Punkte-Skala von 1 (keine Probleme) bis 3 (extreme Probleme) beurteilt. Daraus wird ein Gesamtindex der zwischen 0 und 1 liegt berechnet. Dargestellt wird die mittlere Änderung des Gesamtindex zu Woche 12 gegenüber Baseline.</p> <p>Gesamtgesundheitsstatus: Des Weiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D (Gesamtgesundheitsstatus, Overall Health State) dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 12.</p> <p>Die Analyse der Änderungen gegenüber Baseline erfolgte mittels gemischtem Modell für wiederholte Messwerte (MMRM). In dieses Modell wurden Behandlung, Woche und Zentrum als feste Faktoren und Baseline-Wert als Kovariate eingeschlossen. Des Weiteren wurden Interaktionen zu Baseline-Wert×Woche und Behandlung×Woche berücksichtigt. Basierend auf der MAR-Annahme wurde die Analyse mit OC-Daten durchgeführt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt ebenso wie weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der depressiven Symptomatik als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Woche 12		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD			
Gesamtindex							
14178A							
VOR	252	0,53±0,28	200	0,81±0,21	0,25±0,01	0,05±0,02 [0,01;0,09]	0,24±0,10 [0,03;0,44]
AGO	241	0,55±0,27	178	0,78±0,22	0,20±0,02	p=0,013	p=0,022
Gesamtgesundheitsstatus (VAS)							
14178A							
VOR	252	45,48±1,15	200	72,20±21,62	24,99±1,36	4,72±1,92 [0,95;8,49]	0,25±0,10 [0,04;0,45]
AGO	241	46,82±1,25	178	69,32±20,95	20,27±1,44	p=0,014	p=0,018
Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM							
Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
Quelle: 14178A - Lundbeck 2013							

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stieg nach 12 Wochen Behandlung in beiden Studienarmen an, d.h. sie verbesserte sich im Mittel um 0,25 (Vortioxetin) bzw. 0,20 (Agomelatin) Punkte auf dem EQ-5D Gesamtindex. Der Unterschied zwischen den Behandlungen beträgt im Mittel 0,05 zugunsten von Vortioxetin und ist statistisch signifikant ($p=0,013$). Bezüglich Hedges' g beträgt der Unterschied 0,24 zugunsten von Vortioxetin und ist ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,022$).

Auch der Gesamtgesundheitsstatus hat sich nach 12 Wochen Behandlungsdauer jeweils verbessert. Die Werte auf der visuellen Analogskala stiegen im Mittel um 25 (Vortioxetin) bzw. 20 (Agomelatin) Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungen beträgt im Mittel 4,72 zugunsten von Vortioxetin und ist statistisch signifikant ($p=0,014$). Bezüglich Hedges' g beträgt der Unterschied 0,25 zugunsten von Vortioxetin und ist ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,018$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Behinderung / Invalidität führt, das eine kongenitale Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p> <p>Dargestellt wird der Anteil der Patienten, für die mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE), das nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 12 aufgetreten ist, gemeldet wurde.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf allen Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, liegen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der schweren unerwünschten Ereignisse als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	VOR	AGO	VOR	AGO	VOR vs. AGO
14178A	253	242	3 (1,2)	4 (1,7)	0,72 [0,16;3,17], p=0,661 0,71 [0,16;3,22], p=0,661 -0,5% [-2,6%;1,6%], p=0,661
Daten-Analyse basierend auf APTS Abkürzungen: APTS = All-Patients-Treated Set, VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio Quelle: 14178A - Lundbeck 2013					

Die Gesamtrate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist sehr niedrig und vergleichbar in beiden Studienarmen (1,2% bzw. 1,7%). Es wurde kein Todesfall berichtet. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (p=0,661).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“

Studie	Operationalisierung
14178A	Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte, medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht. Dargestellt wird der Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 12 gemeldet wurde, das zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie führte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
14178A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Analyse dieses Endpunktes für diese randomisierte und doppelblinde Studie, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt, wurde das intent-to-treat Prinzip adäquat umgesetzt. Konkret beruhen die Analysen zu diesem Endpunkt auf allen Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dadurch kann keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Weitere Aspekte, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt hätten verursachen können, liegen nicht vor. In der Gesamtsicht ist dieser Endpunkt zur Erfassung der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	VOR	AGO	VOR	AGO	VOR vs. AGO
14178A	253	242	14 (5,5)	20 (8,3)	0,67 [0,35;1,30], p=0,233 0,65 [0,32;1,32], p=0,233 -2,7% [-7,2%;1,7%], p=0,231
Daten-Analyse basierend auf APTS Abkürzungen: APTS = All-Patients-Treated Set, VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio Quelle: 14178A - Lundbeck 2013					

Die Rate der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben, ist unter Vortioxetin niedriger als unter Agomelatin (5,5% bzw. 8,3%). Der beobachtete Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,233 für das RR).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da für den Vergleich mit Agomelatin nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie

die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Folgende Subgruppen werden in diesem Abschnitt für den primären Endpunkt analysiert und dargestellt:

- Alter (\leq vs. $>$ 50 Jahre und $<$ vs. \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Schweregrad der Erkrankung (Baseline-MADRS Gesamtwert $<$ 30 vs. \geq 30)

Es wurden die in der Studie a priori festgelegten Trennpunkte verwendet. Damit decken die vorgelegten Subgruppenanalysen die drei geforderten und für diese Studie auch sinnvollen Merkmale Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung ab. Auf die Darstellung von Subgruppen auf Länder- und Zentrumsebene wird verzichtet. Die Studie wurde in Europa in 14 Ländern und 71 Zentren durchgeführt. Eine subgruppenanalytische Auftrennung nach Ländern und Zentren wird aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen als nicht sinnvoll erachtet.

4.3.1.3.2.1 Subgruppen: Alter

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Alter

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
	n	Mittelwert	n	Mittelwert ± SD				
Alter ≤ 50 Jahre								
14178A								0,349
VOR	144	29,08	127	kA im CSR	-19,27±0,67	-1,64±0,87 [-3,34;-0,07]	-0,24±0,13 [-0,49;0,01]	
AGO	147	28,54	120	kA im CSR	-17,22±0,67	p=0,060	p=0,065	
Alter > 50 Jahre								
14178A								0,788
VOR	108	29,07	93	kA im CSR	-16,76±0,83	-3,40±1,25 [-5,87;-0,93]	-0,43±0,16 [-0,74; -0,11]	
AGO	94	28,86	70	kA im CSR	-13,36±0,94	p=0,007	p=0,007	
Alter < 65 Jahre								
14178A								0,788
VOR	233	29,06	182	kA im CSR	-16,80±0,49	-2,27±0,70 [-3,64;-0,90]	-0,33±0,10 [-0,53;-0,13]	
AGO	225	28,73	204	kA im CSR	-14,53±0,51	p=0,001	p=0,001	
Alter ≥ 65 Jahre								
14178A								0,788
VOR	19	29,21	16	kA im CSR	-12,68±2,61	-4,59±4,11 [-13,32;4,14]	-0,44±0,42 [-1,27;0,39]	
AGO	16	27,69	8	kA im CSR	-8,09±3,18	p=0,281	p=0,295	

Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM
 Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, kA = keine Angabe, CSR = Clinical Study Report
 * Standardabweichungen für die Baseline-Werte liegen im Studienbericht nicht vor.
 Quelle: 14178A - Lundbeck 2013

Die Interaktionstests zeigen keine Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (p-Wert jeweils > 0,2). Daher werden die Ergebnisse auf Subgruppenebene nicht weiter diskutiert.

4.3.1.3.2 Subgruppen: Geschlecht

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Geschlecht

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
	n	Mittelwert	n	Mittelwert ± SD				
Geschlecht: weiblich								
14178A								0,512
VOR	195	28,97	171	kA im CSR	-16,51±0,54	-2,10±0,78 [-3,63;-0,57]	-0,30±0,11 [-0,52;-0,07]	
AGO	174	28,47	140	kA im CSR	-14,41±0,59	p=0,007	p=0,009	
Geschlecht: männlich								
14178A								
VOR	57	29,42	49	kA im CSR	-17,36±0,95	-2,97±1,30 [-5,56;-0,38]	-0,45±0,20 [-0,85;-0,05]	
AGO	67	29,18	50	kA im CSR	-14,39±0,91	p=0,025	p=0,026	
Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, kA = keine Angabe, CSR = Clinical Study Report * Standardabweichungen für die Baseline-Werte liegen im Studienbericht nicht vor. Quelle: 14178A - Lundbeck 2013								

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (p-Wert > 0,2). Daher werden die Ergebnisse auf Subgruppenebene nicht weiter diskutiert.

4.3.1.3.2.3 Subgruppen: Schweregrad der Erkrankung

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppe: Schweregrad der Erkrankung

Studie	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
	n	Mittelwert	n	Mittelwert ± SD				
Baseline MADRS ≥ 30								
14178A								0,535
VOR	116	32,92	101	kA im CSR	-17,79±0,84	-1,95±1,26 [-4,44;0,54]	-0,23±0,16 [-0,54;0,07]	
AGO	88	32,99	71	kA im CSR	-15,84±0,98	p=0,124	p=0,134	
Baseline MADRS < 30								
14178A								
VOR	136	25,79	119	kA im CSR	-15,40±0,58	-2,28±0,80 [-3,84;-0,71]	-0,36±0,13 [-0,61;0,10]	
AGO	153	26,18	119	kA im CSR	-13,13±0,58	p=0,005	p=0,006	
Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, kA = keine Angabe, CSR = Clinical Study Report * Standardabweichungen für die Baseline-Werte liegen im Studienbericht nicht vor. Quelle: 14178A - Lundbeck 2013								

Der Interaktionstest zeigt keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung (p-Wert > 0,2). Daher werden die Ergebnisse auf Subgruppenebene nicht weiter diskutiert.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In nachfolgender Tabelle werden die Ergebnisse aus den obigen Abschnitten zu RCT zusammengefasst. Auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse des MADRS wird dabei verzichtet, da für keine der untersuchten Subgruppen mindestens ein Hinweis auf Effektmodifikation vorlag.

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

	RR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Ansprechen (MADRS) nach 12 Wochen	1,25 [1,09;1,43], p=0,002
Remission (MADRS) nach 12 Wochen	1,40 [1,15;1,70], p<0,001
MADRS Gesamtwert nach 8 Wochen	-0,30 [-0,50;-0,11], p=0,002
MADRS Gesamtwert nach 12 Wochen	-0,29 [-0,49;-0,08], p=0,006
MADRS Einzelsymptome nach 12 Wochen	
Sichtbare Traurigkeit	-0,29 [-0,49;-0,09], p=0,005
Mitgeteilte Traurigkeit	-0,22 [-0,43;-0,02], p=0,031
Innere Anspannung	-0,36 [-0,57;-0,16], p<0,001
Reduzierter Schlaf	-0,18 [-0,38;0,02], p=0,079
Reduzierter Appetit	-0,22 [-0,42;-0,02], p=0,035
Konzentrationsschwierigkeiten	-0,08 [-0,28;0,12], p=0,451
Antriebsmangel	-0,17 [-0,38;0,03], p=0,090
Gefühl der Gefühllosigkeit	-0,17 [-0,37;0,04], p=0,109
Pessimistische Gedanken	-0,16 [-0,36;0,04], p=0,127
Suizidgedanken	-0,22 [-0,42;-0,02], p=0,034
Änderung des Allgemeinzustandes (CGI-I) nach 12 Wochen	-0,21 [-0,41;-0,01], p=0,0437
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen	
Gesamtindex	0,24 [0,03;0,44], p=0,022
Gesamtgesundheitsstatus (VAS)	0,25 [0,04;0,45], p=0,018
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	1,03 [0,88;1,22], p=0,710
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	0,72 [0,16;3,17], p=0,661
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	0,67 [0,35;1,30], p=0,233

Abkürzungen: n.d. = nicht definiert

Vortioxetin ist Agomelatin in den patientenrelevanten Endpunkten Ansprechen, Remission, Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS Gesamtwert) statistisch signifikant 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 ist Agomelatin in dem patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl im Gesamtindex als auch im Gesamtgesundheitsstatus statistisch signifikant überlegen.

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.

In den Subgruppenanalysen lag weder für Alter, noch für Geschlecht oder Schweregrad der Erkrankung ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der Studie 14178A, die zur Nutzenbewertung herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie der Phase III der Evidenzstufe Ib. In der Studie liegt ein direkter Vergleich von Vortioxetin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Agomelatin vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist als gering einzustufen. Die Endpunkte der Studie sind patientenrelevant und valide (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und weisen ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Die qualitative Ergebnissicherheit ist somit mit hoch zu bewerten.

Die REVIVE-Studie diente als Grundlage für die regulatorische Zulassung von Vortioxetin. Folgende Studiencharakteristika wurden erfüllt:

- **Interne Validität:** Das Design der REVIVE-Studie ist randomisiert und doppelblind. Die Ergebnissicherheit für den primären patientenrelevanten Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik nach 8 Wochen“ ist mit hoch zu bewerten
- **Externe Validität:** Die Studie war international in 14 Ländern mit 71 aktiven Zentren angelegt und weist eine große Anzahl an Patienten (APTS: 495) auf.
- **Klinische Relevanz:** Die beobachteten Effekte sind für alle definierten Endpunkte klinisch relevant.
- **Statistisch signifikante Effekte:** Die Differenzen der Wirksamkeit sind zwischen der Experimental- und der Vergleichsgruppe statistisch signifikant.
- **Datenqualität:** Die Qualität der Studiendaten ist als hoch einzuordnen
- **Plausibilität:** Die Plausibilität der getesteten Forschungsfragen der REVIVE-Studie ist gegeben.

Durch die Erfüllung der beschriebenen Qualitätsparameter kann für die in diesem Dossier diskutierten Endpunkte im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse von Aussagen gesprochen werden, die einem Beleg zugeordnet werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin wird auf Basis der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien festgelegt.

Die Übertragbarkeit der Studie 14178A auf den deutschen Versorgungskontext wird aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten als gegeben angesehen. Für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext spricht darüber hinaus, dass die Studie ausschließlich in Europa durchgeführt wurde, und in der vorliegenden Indikation keine Schwankungen innerhalb dieser Region zu erwarten sind, wie die Ergebnisse des Teil Moduls 4A bestätigen. Ferner hatten auch Zentren aus Deutschland Patienten für die Studie rekrutiert.

In der Studie 14178A konnte für die Behandlung von Patienten mit MDD, die trotz adäquater Vor-Therapie mit einem SRI (SSRI/SNRI) weiterhin eine depressive Symptomatik mindestens mittleren Schweregrades vorweisen, mit Vortioxetin im Vergleich zur

Behandlung mit Agomelatin für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit nachgewiesen werden.

In der Bewertung des Zusatznutzens werden die in Tabelle 4-53 bis 56 dargestellten Endpunkte berücksichtigt. 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. 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.

Ansprechen

Als Responder galten alle Patienten, deren MADRS Gesamtwert um mindestens 50% im Vergleich zu Baseline gesunken ist. Die Ansprechrate (Response) erhöhte sich während der 12-wöchigen Behandlungsperiode in beiden Behandlungsarmen. Nach 12 Wochen sprachen 70% der Patienten im Vortioxetin-Arm auf die Therapie an im Vergleich zu 56% im Agomelatin-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Das Ansprechen, also eine 50%ige Reduktion der Symptomatik, ist eine spürbare Linderung der Erkrankung. Dies zeigt sich u.a. in einer Befragung remittierter Patienten mit einer zurückliegenden MDE. Für die befragten Patienten ist das Ansprechen auf eine Therapie der wichtigste Zielparameter im Rahmen einer antidepressiven Therapie (Danner et al. 2011). Die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin für die beschriebene Zielpopulation basiert auf einer randomisierten klinischen Studie des Evidenzlevels Ib. Das Verzerrungspotential ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig. Die Ansprechrate ist ein patientenrelevanter und valider Endpunkt. Die zugrundeliegende MADRS ist ein üblich verwendetes und valides Messinstrument. Die qualitative Ergebnissicherheit ist hoch. Daraus ergibt sich für den Endpunkt „Ansprechrate“ einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ($p=0,002$ für das RR, $p=0,001$ für die Risikodifferenz).

Remission

Als Remitter galten alle Patienten ohne nennenswerte depressive Symptomatik ($MADRS \leq 10$). Nach 12 Wochen Behandlung waren statistisch signifikant mehr Vortioxetin-behandelte Patienten in einer Remission als Agomelatin-behandelte Patienten (55% VOR gegenüber 39% AGO; $p<0,001$ für die relative Risikodifferenz von 16%). Eine Symptomfreiheit (Remission) geht über einer spürbaren Linderung der Symptome hinaus und stellt somit eine Heilung der derzeitigen depressiven Episode dar (MDE). Die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin für die beschriebene Zielpopulation basiert auf einer randomisierten klinischen Studie des Evidenzlevels Ib. Das Verzerrungspotential ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig. Die Remission ist ein patientenrelevanter und valider Endpunkt. Die zugrundeliegende MADRS ist ein üblich verwendetes und valides

Messinstrument. Die qualitative Ergebnissicherheit ist hoch. Daraus ergibt sich für den Endpunkt „Remission“ einen Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Änderung der depressiven Symptomatik

Die Änderung der depressiven Symptomatik beschreibt den Verlauf der Depression von Behandlungsbeginn bis Woche 8 und Woche 12 anhand der Depressionsskala MADRS. Das Ergebnis bezüglich des primären Effektivitätsparameters der Reduktion des MADRS-Scores von Baseline zu Woche 8 zeigt: Unter der Behandlung mit Vortioxetin konnte der MADRS-Score von 29,08 zu Baseline um 16,53 Punkte (SE 0,48) verbessert werden. Für Agomelatin lag der Wert zu Baseline bei 28,66 und konnte um 14,38 Punkte (SE 0,51) reduziert werden. Die Differenz der mittleren Verbesserung von -2,16 (95%-KI: -3,51;-0,81) war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$) und klinisch relevant (Groes Larsen 2015). Auch nach 12 Wochen bleibt das Ergebnis statistisch signifikant zugunsten von Vortioxetin. Die Änderung der depressiven Symptomatik um mehrere Punkte auf der MADRS Skala ist eine spürbare Linderung der Erkrankung. Die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin für die beschriebene Zielpopulation basiert auf einer randomisierten klinischen Studie des Evidenzlevels Ib. Das Verzerrungspotential ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig. Die Änderung der depressiven Symptomatik ist ein patientenrelevanter und valider Endpunkt. Die zugrundeliegende MADRS ist ein üblich verwendetes und valides Messinstrument. Die qualitative Ergebnissicherheit ist hoch. Daraus ergibt sich für den Endpunkt „Änderung der depressiven Symptomatik“ einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurde das Wohlbefinden der Patienten anhand des Fragebogens EQ-5D abgefragt. Patienten, die mit Vortioxetin behandelt wurden, gaben eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität an, als Patienten, die mit Agomelatin behandelt wurden. Eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung der Lebensqualität. Die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin für die beschriebene Zielpopulation basiert auf einer randomisierten klinischen Studie des Evidenzlevels Ib. Das Verzerrungspotential ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig. Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist ein patientenrelevanter und valider Endpunkt. Der zugrundeliegende Fragebogen EQ-5D ist ein üblich verwendetes und valides Messinstrument. Die qualitative Ergebnissicherheit ist hoch. Daraus ergibt sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ einen Beleg auf einen geringen Zusatznutzen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Vortioxetin zeigte in den Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ und

„Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ vergleichbare Ergebnisse mit Agomelatin. Es ergibt sich kein zusätzlicher Schaden.

Zusammenfassung

Es ergibt sich für die Behandlung mit Vortioxetin aufgrund der beschriebenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu Agomelatin. Die höheren Remissions- und Responseraten sowie die ausgeprägte Verbesserung der depressiven Symptomatik stellen bedeutsame patientenrelevante Vorteile dar. Diese Resultate sind für alle Patientensubgruppen gleichermaßen wahr.

Tabelle 4-53 bis 56 stellt die Wahrscheinlichkeit und den Ausmaß des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin dar.

Tabelle 4-53: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin I

Studie	Endpunkt	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR[95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		VOR	AGO	VOR	AGO	VOR vs. AGO	
14178A	Ansprechrate (MADRS) nach 12 Wochen	252	241	176 (69,8)	135 (56,0)	1,25 [1,09;1,43], p=0,002 1,82 [1,26;2,63], p=0,002 13,8% [5,4%;22,3%], p=0,001	Beleg Beträchtlicher Zusatznutzen
14178A	Remission (MADRS) nach 12 Wochen	252	241	139 (55,2)	95 (39,4)	1,40 [1,15;1,70], p<0,001 1,89 [1,32;2,71], p<0,001 15,7% [7,0%;24,4%], p<0,001	Beleg Erheblicher Zusatznutzen
Daten-Analyse basierend auf FAS, LOCF Abkürzungen: FAS = Full Analysis Set, VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, LOCF = Last observation carried forward Quelle: 14178A -Lundbeck 2013							

Tabelle 4-54: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin - II

Studie	Endpunkt	Baseline		Woche 8		Mittlere Änderung in Woche 8 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' gDifferenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD				
Primäre Analyse: MRMM									
14178A	Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 8 Wochen	252	29,08±4,36	220	12,22±7,80	-16,53±0,48 -14,38±0,51	-2,16±0,69 [-3,51;-0,81] p=0,002	-0,30±0,10 [-0,50;-0,11] p=0,002	Beleg Beträchtlicher Zusatznutzen
primäre Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM; Sensitivitätsanalyse auf LOCF, ANCOVA Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, Quelle: 14178A -Lundbeck 2013									

Tabelle 4-55: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin – III

Studie	Endpunkt	Baseline		Woche 12		Mittlere Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Mittlere Änderung Differenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Hedges' gDifferenz VOR – AGO ± SE [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD				
14178A VOR AGO	Änderung der depressiven Symptomatik (MADRS) nach 12 Wochen	252	29,08±4,36	200	9,20±7,06	-18,95±0,50 -16,92±0,53	-2,03±0,72 [-3,45;-0,60] p=0,005	-0,29±0,10 [-0,49;-0,08] p=0,006	Beleg Beträchtlicher Zusatznutzen
		241	28,66±3,96	178	10,89±7,46				
Gesamtindex									
14178A VOR AGO	Gesundheitsbezogen e Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen	252	0,53±0,28	200	0,81±0,21	0,25±0,01 0,20±0,02	0,05±0,02 [0,01;0,09] p=0,013	0,24±0,10 [0,03;0,44] p=0,022	Beleg Beträchtlicher Zusatznutzen
		241	0,55±0,27	178	0,78±0,22				
Gesamtgesundheitsstatus (VAS)									
14178A VOR AGO	Gesundheitsbezogen e Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen	252	45,48±1,15	200	72,20±21,62	24,99±1,36 20,27±1,44	4,72±1,92 [0,95;8,49] p=0,014	0,25±0,10 [0,04;0,45] p=0,018	Beleg Beträchtlicher Zusatznutzen
		241	46,82±1,25	178	69,32±20,95				
<p>Daten-Analyse basierend auf FAS, MMRM Abkürzungen: VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, kA = keine Angabe, CSR = Clinical Study Report * Standardabweichungen für die Baseline-Werte liegen im Studienbericht nicht vor. Quelle: 14178A -Lundbeck 2013</p>									

Tabelle 4-56: Übersicht der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Vortioxetin – IV

Studie	Endpunkt	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR[95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
		VOR	AGO	VOR	AGO	VOR vs. AGO	
14178A	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	253	242	137 (54,2)	127 (52,5)	1,03 [0,88;1,22], p=0,710 1,07 [0,75;1,52], p=0,710 1,7% [-7,1%;10,5%], p=0,710	Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
14178A	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	253	242	3 (1,2)	4 (1,7)	0,72 [0,16;3,17], p=0,661 0,71 [0,16;3,22], p=0,661 -0,5% [-2,6%;1,6%], p=0,661	Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
14178A	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse über 12 Wochen	253	242	14 (5,5)	20 (8,3)	0,67 [0,35;1,30], p=0,233 0,65 [0,32;1,32], p=0,233 -2,7% [-7,2%;1,7%], p=0,231	Kein Zusatznutzen belegbar; Unterschied zu zweckmäßiger Vergleichstherapie statistisch nicht signifikant
Daten-Analyse basierend auf APTS Abkürzungen: APTS = All-Patients-Treated Set, VOR = Vortioxetin, AGO = Agomelatin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio Quelle: 14178A -Lundbeck 2013							

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit einer MDE, welche trotz adäquater pharmakologischer antidepressiver Vortherapie weiterhin mindestens mittelgradige depressive Symptome aufweisen, und bei denen sowohl der behandelnde Arzt als auch die Patienten selbst einen Wechsel des Antidepressivums anstreben.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰,

²⁰ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge)..

Studie	Quelle
Vortioxetin	
14178A	CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effects of Lu AA21004 versus agomelatine in adult patients suffering from major depressive disorder with inadequate response to antidepressant treatment. H. Lundbeck A/S 05-Jul-2013 (Lundbeck 2013)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Danner, M./Hummel, J. M./Volz, F./van Manen, J. G./Wiegard, B./Dintsios, C. M./Bastian, H./Gerber, A./Ijzerman, M. J. (2011): Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. In: Int.J Technol Assess Health Care, Bd. 27, H. 4, S. 369-375.
2. DGPPN (2012): S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung. Online im Internet unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2012-01_01.pdf (4.2.2015).
3. EMA (2013): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf.
4. Groes Larsen, K. (2015): Defining the Minimal Clinically Important Difference (MCID) of MADRS and HAM-D 17 based on analyses of vortioxetine studies.
5. Gründer, G. (2014): AHP-Präferenzen in der Depressionsbehandlung.
6. Häggström, L./Nielsen, R./Danchenko, N./Poulsen, L. (2013): A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. In: European Neuropsychopharmacology, S. S412.

7. Häggström, L./Nielsen, R./Dragheim, M. (2013): RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, STUDY OF VORTIOXETINE VERSUS AGOMELATINE IN ADULTS WITH MDD AFTER INADEQUATE RESPONSE TO SSRI OR SNRI TREATMENT . In: European Psychiatry.
8. ICH (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION) (1998): E9 - Statistical Principles For Clinical Trials. Online im Internet unter http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (17.6.2014).
9. IQWiG (2010): Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen.
10. IQWiG (2011): Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression.
11. Kreimendahl/F/Wiesenmüller, S./Kumm, S./Kieseler, B./Rychlik, R. (2014): Differenzierung und Ranking patientenrelevanter Endpunkte bei Major Depressive Disorder.
12. Lundbeck (2013): Studienbericht Studie 14178A. CSR: A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effects of Lu AA21004 versus agomelatine in adult patients suffering from major depressive disorder with inadequate response to antidepressant treatment.
13. Lundbeck/Brintellix (2015b): Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
14. Lundbeck/Brintellix (2015c): Fachinformation Brintellix® 20 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
15. Lundbeck/Brintellix (2015a): Fachinformation Brintellix® 5 mg Filmtabletten (Stand Februar 2015).
16. Lundbeck/Brintellix (2015d): Fachinformation Brintellix® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Stand Februar 2015).
17. Montgomery, S. A./Nielsen, R. Z./Poulsen, L. H./Haggstrom, L. (2014): A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. In: Hum.Psychopharmacol., Bd. 29, H. 5, S. 470-482.
18. NCT01488071/H.Lundbeck A/S (2012): A Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Comparison to Agomelatine in Adults Suffering From Major Depression With Inadequate Response to Previous Medication (REVIVE).
19. NCT02272517/H.Lundbeck A/S (2015): Efficacy of Vortioxetine Versus Escitalopram on Cognitive Function in Patients With Inadequate Response to Current Antidepressant Treatment of Major Depressive Disorder.

20. Nemeroff, C. B. (2007): The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. In: J Psychiatr.Res, Bd. 41, H. 3-4, S. 189-206.
21. Papakostas, G./Dragheim, M./Nielsen, R. (2014): Efficacy and tolerability of vortioxetine is independent of previous treatment in MDD patients switched after an inadequate response. In: European Neuropsychopharmacology, S. S466.
22. SERVIER/Valdoxan (2014): Fachinformation Valdoxan® 25mg Filmtabletten (Stand November 2014).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 04.09.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	789117
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6718
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2109
4	CT D DEPRESSION	7291
5	CT D MAJOR DEPRESSION	462
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	33914
7	6/TI OR 6/AB	30818
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	32849
9	CT=VORTIOXETIN?	7
10	VORTIOXETIN?	14
11	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	33
12	9 OR 10 OR 11	37
13	8 AND 12	25
14	check duplicates: unique in s=13	23

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 04.09.2014
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24083578

16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	79882
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	18632
18	CT D DEPRESSION	75265
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	368104
21	20/TI OR 20/AB	303600
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	340408
23	CT=VORTIOXETIN?	0
24	VORTIOXETIN?	64
25	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	34
26	23 OR 24 OR 25	65
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	370559
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	590059
29	CT=RANDOMIZED?	165920
30	PLACEBO	160328
31	CT=PLACEBO	34722
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	720865
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3916577
34	32 NOT 33	689525
35	22 AND 26 AND 34	19
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	8

Datenbankname: EMBASE (EM74)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 04.09.2014

Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)

Filter: Filter für RCT: Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74	24971993
38	CT D DEPRESSION	316825
39	CT D MAJOR DEPRESSION	36782
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	507252
41	40/TI OR 40/AB	388436

42	38 OR 39 OR 41	503667
43	CT=VORTIOXETIN?	172
44	VORTIOXETIN?	174
45	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	143
46	43 OR 44 OR 45	218
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	917089
48	PLACEBO?	333898
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	150965
50	47 OR 48 OR 49	1127959
51	42 AND 46 AND 50	65
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	45

Aktualisierung am 01.12.2014

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CTR93	810321
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6745
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2120
4	CT D DEPRESSION	7737
5	CT D MAJOR DEPRESSION	604
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	35194
7	6/TI OR 6/AB	31978
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	34081
9	CT=VORTIOXETIN?	8
10	VORTIOXETIN?	15
11	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	34
12	9 OR 10 OR 11	38
13	8 AND 12	26
14	check duplicates: unique in s=13	24

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Release Date 04.09. – 01.12.2014
Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24320822
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	80753
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	19021
18	CT D DEPRESSION	76632
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	372560
21	20/TI OR 20/AB	307710
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	344782
23	CT=VORTIOXETIN?	0
24	VORTIOXETIN?	71
25	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	35
26	23 OR 24 OR 25	72
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	375646
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	599983
29	CT=RANDOMIZED?	168085
30	PLACEBO	162358
31	CT=PLACEBO	34892
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	731949
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3943344
34	32 NOT 33	700182
35	22 AND 26 AND 34 AND RD=04.09.2014 TO 01.12.2014	5
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	4

Datenbankname: EMBASE (EM74)/Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 01.12.2014
Zeitsegment: EM74/EA08 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release Date 04.09. – 01.12.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74;EA08	25372798
38	CT D DEPRESSION	321389
39	CT D MAJOR DEPRESSION	37606
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	516408
41	40/TI OR 40/AB	396027
42	38 OR 39 OR 41	512713
43	CT=VORTIOXETIN?	196
44	VORTIOXETIN?	205
45	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	145
46	43 OR 44 OR 45	249
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	939880
48	PLACEBO?	338589
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	153175
50	47 OR 48 OR 49	1152761
51	42 AND 46 AND 50 AND RD=04.09.2014 TO 01.12.2014	11
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	9

Aktualisierung am 03.02.2014

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 03.02.2015
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	830326
2	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	6759
3	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	2120
4	CT D DEPRESSION	8018
5	CT D MAJOR DEPRESSION	756
6	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	36086
7	6/TI OR 6/AB	32807
8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 7	34942
9	CT=VORTIOXETIN?	12
10	VORTIOXETIN?	20
11	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	38
12	9 OR 10 OR 11	42
13	8 AND 12	30
14	check duplicates: unique in s=13	28

Datenbankname: MEDLINE (ME60)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 03.02.2015

Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)

Release Date 01.12.2014 – 03.02.2015

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	24577307
16	CT D DEPRESSIVE DISORDER#	81646
17	CT D DEPRESSIVE DISORDER#, MAJOR	19417
18	CT D DEPRESSION	77952
19	CT D MAJOR DEPRESSION	0
20	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	377300
21	20/TI OR 20/AB	312124
22	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 21	349429
23	CT=VORTIOXETIN?	0
24	VORTIOXETIN?	80

25	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	35
26	23 OR 24 OR 25	81
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	380877
28	RANDOMIZED OR RANDOMISED	609907
29	CT=RANDOMIZED?	170193
30	PLACEBO	164282
31	CT=PLACEBO	35106
32	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	742872
33	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3969916
34	32 NOT 33	710610
35	22 AND 26 AND 34 AND RD=01.12.2014 TO 03.02.2015	11
36	check duplicates: unique in s=35; state=update	8

Datenbankname: EMBASE (EM74)/Embase Alert (EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 03.02.2015
Zeitsegment: EM74/EA08 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release Date 01.12.2014 – 03.02.2015

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
37	EM74;EA08	25556357
38	CT D DEPRESSION	324974
39	CT D MAJOR DEPRESSION	38313
40	DEPRESSION? OR DEPRESSED OR DEPRESSIVE? OR MDD	521864
41	40/TI OR 40/AB	399924
42	38 OR 39 OR 41	518037
43	CT=VORTIOXETIN?	212
44	VORTIOXETIN?	230
45	LU AA21004 OR LU-AA-21004 OR LUAA21004 OR LU AA 21004	147
46	43 OR 44 OR 45	274
47	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	949258
48	PLACEBO?	341354
49	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	154257

50	47 OR 48 OR 49	1163494
51	42 AND 46 AND 50 AND RD=01.12.2014 – 03.02.2015	9
52	check duplicates: unique in s=51; state=update	8

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (depression OR depressive OR depressed OR MDD) [condition] AND (vortioxetine OR vortioxetin OR "LU AA21004" OR "LU-AA-21004" OR LUAA21004) [interventions]
Treffer	34

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Advanced Search: (depression OR depressive OR depressed OR MDD) [condition] AND (vortioxetine OR vortioxetin OR LU AA21004 OR LUAA21004 OR LU-AA-

	21004) [intervention]
Treffer	32

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	Basic Search: (vortioxetine OR vortioxetin OR "LU AA21004" OR "LU-AA-21004" OR LUAA21004) AND (depression OR depressive OR depressed OR mdd).
Treffer	20

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	25.03.2015
Suchstrategie	vortioxetin? [Active substance] ODER vortioxetin? [Textfelder] ODER LU AA21004? [Active substance] ODER LU AA21004? [Textfelder] ODER LU-AA-21004? [Active substance] ODER LU-AA-21004? [Textfelder] ODER LUAA21004? [Active substance] ODER LUAA21004? [Textfelder]
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vortioxetin

Zitat Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Alvarez, E./Perez, V./Artigas, F. (2014): Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. In: Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10. Jg., S. 1297-1307.	A7
2	Baune, B.T./Renger, L. (2014): Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression - A systematic review. In: Psychiatry Research, 219. Jg., H. 1, S. 25-50.	A7
3	Citrome, L. (2014): Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? In: International journal of clinical practice, 68. Jg., H. 1, S. 60-82.	A7
4	Garnock-Jones, K.P. (2014): Vortioxetine: A review of its use in major depressive disorder. In: CNS Drugs, 28. Jg. H. 9, S. 855-874	A7
5	Gibb, A./Deeks, E.D. (2014): Vortioxetine: First global approval. In: Drugs, 74. Jg., H. 1, S. 135-145.	A7
6	Holmberg, M. (2014): Brintellix by H. Lundbeck A/S and Takeda Pharmaceuticals America, Inc. In: Pharmacy Times, 80. Jg., H. 8.	A7
7	Kasper, S. (2012): Review of current evidence for treatment of cognitive dysfunction of depression. In: International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 16. Jg., S. 11-12.	A7

8	Katona, C.L./Katona, C.P. (2014): New generation multi-modal antidepressants: Focus on vortioxetine for major depressive disorder. In: Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10. Jg., S. 349-354.	A7
9	Lincoln, J./Wehler, C. (2014): Vortioxetine for major depressive disorder. In: Current Psychiatry, 13. Jg., H. 2, S. 67-70.	A7
10	Llorca, P.M./Lancon, C./Brignone, M./Rive, B./Salah, S./Francois, C. (2013): Relative efficacy and acceptability of vortioxetine versus marketed antidepressants. In: Value in Health, 16. Jg., H. 7, S. 543.	A7
11	Mahableshwarkar, A./Jacobsen, P./Chen, Y./Serenko, M./Palo, W. (2014): The Safety and tolerability profile of vortioxetine in the treatment of patients with major depressive disorder aged 65 years and older. In: American Journal of Geriatric Psychiatry, 22. Jg., H. 3, S. 143-144.	A7
12	Messer, T./Goemann, C. (2014): Vortioxetin - Ein multimodales Antidepressivum Vortioxetine - A multimodal antidepressant. In: Psychopharmakotherapie, 21. Jg., H. 4, S. 142-149.	A7
13	Nutt, D. (2012): Potential clinical benefits of Multimodals in depression. In: International journal of neuropsychopharmacology, 15. Jg., S. 253.	A7
14	Pearce, E.F./Murphy, J.A. (2014): Vortioxetine for the Treatment of Depression. In: Annals of Pharmacotherapy, 48. Jg., H. 6, S. 758-765.	A7
15	Sanchez, C./Asin, K.E./Artigas, F. (2014): Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. In: Pharmacology & therapeutics, http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001	A7
16	Thase, M.E./Mahableshwarkar, A./Dragheim, M. (2013): The efficacy of vortioxetine vs placebo in the treatment of adults with major depressive disorder: Patient level data from 10 short-term studies and a meta-analysis. In: Neuropsychopharmacology, 38. Jg., S. 363-364.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vortioxetin

Zitat Nr.	Studienregistereintrag	Ausschlussgrund
1	2007-000905-31.3-5-2007 A long term open label, flexible dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder. 11492C. 3-5-2007.	A1
2	2007-004992-21.4-2-2008 A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 in patients with Major Depressive Disorder. 11984B. 4-2-2008.	A1
3	2008-001581-91.21-7-2008 A Long-Term, Open-Label, Flexible-Dose, Extension Study Evaluating the Safety and Tolerability of Lu AA21004 in Subjects With Major Depressive Disorder. LuAA21004_301. 21-7-2008	A1
4	2008-001766-90.9-4-2009 A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study Comparing the Efficacy and Safety of a Single Dose of Lu AA21004 in Acute Treatment of Adults With Generalized Anxiety. LuAA21004_311. 9-4-2009.	A1
5	2010-024198-38.4-3-2011 A long-term, open-label, flexible-dose, extension study evaluating the safety and tolerability of Lu AA21004 (15 and 20 mg/day) in patients with Major Depressive Disorder. 13267B. 4-3-2011	A1
6	NCT00596817.13-2-2014 Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Prevention of Relapse of Major Depressive Episodes. ClinicalTrials.gov. 13-2-2014.	A1

7	NCT00635219.23-12-2013 Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Efficacy and Safety Study of 2.5, 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A1
8	NCT00672620.25-10-2013 Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-10-2013.	A1
9	NCT00672958.24-10-2013 Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-10-2013.	A1
10	NCT00694304.17-2-2014 Open-label Safety Extension Study of 2.5, 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 17-2-2014.	A1
11	NCT00707980.24-10-2013 Safety and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 24-10-2013.	A1
12	NCT00735709.25-10-2013 Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-10-2013.	A1
13	NCT00761306.23-12-2013 Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A1
14	NCT00811252.23-12-2013 Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A1
15	NCT00839423.22-4-2014 Randomised Placebo-controlled Venlafaxine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 22-4-2014.	A1
16	NCT01140906.23-12-2013 Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A1

17	NCT01152996.29-4-2014 Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) - Open Label Extension Study. ClinicalTrials.gov. 29-4-2014.	A1
18	NCT01153009.25-10-2013 Safety and Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-10-2013.	A1
19	NCT01163266.25-10-2013 Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-10-2013.	A1
20	NCT01179516.25-10-2013 Safety and Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-10-2013.	A1
21	NCT01255787.25-10-2013 Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 25-10-2013.	A1
22	NCT01323478.23-12-2013 Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. ClinicalTrials.gov. 23-12-2013.	A1
23	NCT01355081.4-11-2014 Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 4-11-2014.	A1
24	NCT01364649.6-10-2014 Vortioxetine (Lu AA21004) 10 and 20 mg for Treatment of Major Depressive Disorder With Sexual Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 6-10-2014.	A1
25	NCT01395147.2-11-2013 Long-Term Extension Study of Lu AA21004 in Participants With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 2-11-2013.	A1
26	NCT01422213.8-7-2014 Efficacy Study of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Adult Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 8-7-2014.	A1
27	NCT01491035.14-1-2015 Pharmacokinetics and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Child and Adolescent Patients With Depressive or Anxiety Disorder. ClinicalTrials.gov. 14-1-2015.	A1
28	NCT01564862.4-2-2015 Efficacy of Lu AA21004 on Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 4-2-	A1

	2015.	
29	NCT01571453.6-10-2014 Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Major Depressive Disorder in Asian Countries. ClinicalTrials.gov. 6-10-2014	A1
30	NCT01607125.24-9-2013 Exploratory Study of the Effects of Vortioxetine (Lu AA21004) on Cognition and Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Signals in Subjects Remitted From Depression and in Controls. ClinicalTrials.gov. 24-9-2013.	A1
31	NCT02234362.1-12-2014 Vortioxetine for Menopausal Depression. ClinicalTrials.gov. 1-12-2014.	A1
32	NCT02279953.20-1-2015 Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Patients With Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 20-1-2015.	A1
33	NCT02279966.17-11-2014 Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Working Patients With Major Depressive Disorder. ClinicalTrials.gov. 17-11-2014.	A1
34	NCT02294305.14-11-2014 Vortioxetine Versus Placebo in Major Depressive Disorder Comorbid With Social Anxiety Disorder. ClinicalTrials.gov. 14-11-2014.	A1
35	NCT02332954.6-1-2015 Assessment in Work Productivity and the Relationship With Cognitive Symptoms in Patients With MDD Taking Vortioxetine. ClinicalTrials.gov. 6-1-2015.	A1
36	NCT02371980.20-2-2015 Vortioxetine 5, 10 and 20 mg relapse prevention study in adults with major depressive disorder. ClinicalTrials.gov. 20-2-2015.	A1
37	NCT02389816.10-3-2015 A phase 3 study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. ClinicalTrials.gov. 10-3-2015.	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-58 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 14178A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit von Vortioxetin mit flexibler Dosierung (10 bis 20 mg / Tag) und Agomelatin mit flexibler Dosierung (25 bis 50 mg / Tag) auf depressive Symptome nach acht Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD, die nicht adäquat auf eine SRI antidepressive Monotherapie angesprochen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Interventionelle, prospektive, multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel gruppierte, aktiv-vergleichende (Agomelatin) Studie mit flexiblen Dosierungen; Randomisierung im Verhältnis 1:1 entweder zur Behandlung mit Vortioxetin mit flexibler Dosierung (10 bis 20 mg / Tag) oder mit Agomelatin mit flexibler Dosierung (25 bis 50 mg / Tag); Startdosis war entweder 10 mg / Tag Vortioxetin oder 25 mg / Tag Agomelatin.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Es wurde nur eine relevante Änderung (02.12.2011) vorgenommen, die lediglich Zentren in Großbritannien betraf. Da die relevante Änderung vor FPFV vorgenommen wurde, war die Durchführung der Studie für alle Patienten in Großbritannien gleich. Der folgende Text wurde zu Einschlusskriterium 12 hinzugefügt (in dicker Schrift hervorgehoben):</p> <p>Der Patient, falls weiblich, muss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sich bereit erklären während der Studie nicht schwanger zu werden UND während der Studie und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine adäquate und hocheffektive Schwangerschaftsverhütung zu betreiben (definiert als solche, die in einer Fehlerrate <1% pro Jahr resultiert, wenn regelmäßig und korrekt angewendet, z.B. Implantate, Injektionsmittel, kombinierte orale Kontrazeptiva zusammen mit einer doppelten Barriere-Methode, Spiralen, sexuelle Abstinenz (falls mit dem normalen Alltag eines Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vereinbar), sterilisierter Partner) ODER ihre letzte natürliche Menstruation 24 Monate vor dem Screening-Besuch gehabt haben ODER vor dem Screening-Besuch chirurgisch sterilisiert worden sein ODER vor dem Screening-Besuch eine Hysterektomie erhalten haben.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient ist im Stande die Einwilligungserklärung zu lesen und zu verstehen. 2. Der Patient hat die Einwilligungserklärung unterschrieben. 3. Der Patient ist gewillt und in der Lage Studientermine in dem spezifizierten Zeitfenster einzuhalten. 4. Der Patient wird mit einer antidepressiven SRI Monotherapie (SSRIs: Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin, und SNRIs: Duloxetin, Venlafaxin) beim Screening- und Baseline-Besuch behandelt, die zur Behandlung einer einzelnen Episode der MDD (diagnostischer Code: 296.2x) oder einer rezidivierenden MDD (diagnostischer Code: 296.3x) nach den DSM-IV-TR™-Kriterien verschrieben wurde. 5. Der Patient hat depressive Symptome, die gegenwärtig als Nicht- oder teilweises Ansprechen auf nicht mehr als einen adäquaten Zyklus (zugelassene Dosierung für mindestens 6 Wochen vor dem Screening-Besuch) mit einer SRI Monotherapie eingestuft werden (SSRIs: Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Sertralin, und SNRIs: Duloxetin, Venlafaxin) und ist nach Einschätzung des Prüfarztes ein Kandidat für einen Wechsel. 6. Der Patient möchte die Einnahme des aktuellen SRI (SSRI/SNRI) aufgrund inadäquatem Ansprechen beenden und willigt ein, die aktuelle antidepressive SRI-Therapie (SSRI/SNRI) bei dem Baseline-Besuch und für die Dauer der Studie einzustellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Der Patient hat einen MADRS Gesamtwert ≥ 22 bei dem Screening- und Baseline-Besuch.</p> <p>8. Der Patient hat einen MADRS Item 1 (<i>sichtbare Traurigkeit</i>) Wert ≥ 3 bei dem Screening- und Baseline-Besuch.</p> <p>9. Der Patient hat eine berichtete Dauer seiner gegenwärtigen MDE von weniger als einem Jahr bei dem Screening-Besuch.</p> <p>10. Der Patient ist männlich oder weiblich und im Alter zwischen 18 und 75 Jahre.</p> <p>11. Der Patient ist zum Zeitpunkt der Studienaufnahme entweder stationär in einer psychiatrischen Klinik oder ambulant in psychiatrischer Behandlung.</p> <p>12. Der Patient, falls weiblich, muss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sich bereit erklären, während der Studie nicht schwanger zu werden UND • eine adäquate und hocheffektive Schwangerschaftsverhütung zu betreiben (definiert als solche, die in einer Fehlerrate $< 1\%$ pro Jahr resultiert, wenn regelmäßig und korrekt angewendet, z.B. Implantate, Injektionsmittel, kombinierte orale Kontrazeptiva zusammen mit einer doppelten Barriere-Methode, Spiralen, sexuelle Abstinenz, sterilisierter Partner) ODER • Nur in Großbritannien (SCA01): während der Studie und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine adäquate und hocheffektive Schwangerschaftsverhütung zu betreiben (definiert als solche, die in einer Fehlerrate $< 1\%$ pro Jahr resultiert, wenn regelmäßig und korrekt angewendet, z.B. Implantate, Injektionsmittel, kombinierte orale Kontrazeptiva zusammen mit einer doppelten Barriere-Methode, Spiralen, sexuelle Abstinenz (falls mit dem normalen Alltag eines Patienten vereinbar), sterilisierter Partner) ODER

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ihre letzte natürliche Menstruation 24 Monate vor dem Screening-Besuch gehabt haben ODER • vor dem Screening-Besuch chirurgisch sterilisiert worden sein ODER • vor dem Screening-Besuch eine Hysterektomie erhalten haben. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient war schon zuvor in die Studie eingeschlossen. 2. Der Patient ist ein Mitglied des Studienpersonals oder deren direkter Familie oder ist ein Untergeordneter (oder direkter Familienangehöriger des Untergeordneten) zu jemandem vom Studienpersonal. 3. Die Patientin ist schwanger oder in der Stillzeit. 4. Der Patient hatte in der Vergangenheit eine schwere Medikamentenallergie oder Hypersensitivität oder eine bekannte Hypersensitivität auf Agomelatin oder auf einen Bestandteil der Studienmedikation. 5. Der Patient hat eine angeborene Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrose-Isomaltase-Insuffizienz. 6. Der Patient hat gegenwärtig eine beliebige psychiatrische Erkrankung oder Axis I-Störung (DSM-IV-TR™-Kriterien), mit Ausnahme von GAD und SAD, wie nach dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) beurteilt. Nicht ausgeschlossene Axis I-Störungen müssen MDD als primäre Diagnose nachweisen. 7. Der Patient hat eine gegenwärtige Diagnose für MDD mit postpartalem Ausbruch oder MDD mit einer saisonalen Muster (DSM-IV-TR™-Kriterien). 8. Der Patient hat gegenwärtig oder hatte eine Diagnose für eine dysthymische Störung innerhalb von drei Monaten vor dem Ausbruch der aktuellen Episode (DSM-IV-TR™-Kriterien). 9. Der Patient hat eine Borderline-, schizotype, schizoide, paranoide,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>histrionische, antisoziale Persönlichkeitsstörung (Axis II) als Komorbidität oder primäre Diagnose (DSM-IV-TR™-Kriterien).</p> <p>10. Der Patient hatte in der Vergangenheit schwere depressive Episoden, die als Behandlungsresistent erachtet wurden, definiert als inadäquates Ansprechen (unvollständiges oder kein therapeutisches Ansprechen) auf zwei vorangegangene Zyklen für mindestens 6 Wochen mit konventionellen antidepressiven Medikamenten in adäquaten Dosierungen oder der Patient hat nach Einschätzung des Prüfarztes eine behandlungsresistente Depression.</p> <p>11. Der Patient hatte in der Vergangenheit ein fehlendes Ansprechen auf eine vorangegangene adäquate Behandlung mit Agomelatin.</p> <p>12. Der Patient hatte in der Vergangenheit oder gegenwärtig eine Diagnose für eine manische oder hypomanische Episode, Schizophrenie oder jegliche andere psychotische Störung inklusive schwere Depression mit psychotischen Merkmalen (DSM-IV-TR™-Kriterien).</p> <p>13. Der Patient leidet unter geistiger Retardierung, organischen psychischen Störungen oder psychischen Störungen aufgrund eines generellen medizinischen Leidens (DSM-IV-TR™-Kriterien).</p> <p>14. Der Patient hat eine Diagnose für Alkoholmissbrauch oder Missbrauch oder Abhängigkeit von anderen Substanzen (ausgenommen Nikotin oder Koffein) (DSM-IV-TR™-Kriterien), die vor dem Screening-Besuch noch nicht in anhaltender vollständiger Remission für mindestens zwei Jahre ist.</p> <p>15. Der Patient hatte in der Vergangenheit ein moderates oder schweres Schädeltrauma (zum Beispiel Bewusstlosigkeit für mehr als eine Stunde) oder andere neurologische Erkrankungen oder systemische medizinische Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes wahrscheinlich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Funktionalität des zentralen Nervensystems beeinflussen.</p> <p>16. Der Patient hat ein erhebliches Suizid-Risiko oder einen MADRS Item 10 (<i>Suizidgedanken</i>) Wert ≥ 5 oder innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening-Besuch versucht einen Suizid zu begehen.</p> <p>17. Der Patient erhält gegenwärtig formale kognitive Verhaltenstherapie oder eine systematische Psychotherapie oder plant eine solche Therapie während der Studie zu beginnen.</p> <p>18. Der Patient hat in der aktuellen Episode oder <6 Monate vor dem Screening-Besuch eine elektrokonvulsive Therapie erhalten.</p> <p>19. Der Patient hatte in der Vergangenheit Krebs, ausgenommen Basalzellkarzinom oder Stadium 1 Plattenepithelkarzinom, welcher nicht mindestens 5 Jahre vor der ersten Dosis der Studienmedikation in Remission war.</p> <p>20. Der Patient hat oder hatte eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen, die im Kontext der Studie als klinisch relevant erachtet werden/wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurodegenerative Erkrankung oder neurodegenerative Merkmale (wie Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Multiple Sklerose, Huntington-Krankheit) • Kardiovaskuläre Erkrankung • Anfallsleiden oder Enzephalopathie • Herzinsuffizienz • Herzhypertrophie • Arrhythmie • Bradykardie (Puls <50 Schläge pro Minute) • Respiratorische Erkrankung • Leberfunktionsstörung (zum Beispiel Zirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder Niereninsuffizienz • Metabolische Erkrankung • Endokrinologische Erkrankung • Gastrointestinale Erkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Erkrankung • Infektionskrankheit • Jegliche klinisch signifikante immunologische Beschwerden • Dermatologische Erkrankungen • Geschlechtskrankheiten <p>21. Der Patient nimmt oder hat kürzlich unerlaubte Begleit-Medikamente eingenommen (spezifiziert in Tabelle 1) oder es ist zu erwarten, dass der Patient eine Behandlung mit mindestens einem der unerlaubten Begleitmedikamente während der Studie benötigt.</p> <p>22. Der Patient hat beim Screening-Besuch klinisch signifikante abnormale Vitalzeichen.</p> <p>23. Der Patient hat Werte von thyreoidstimulierendes Hormon (TSH) außerhalb des normalen Bereichs beim Screening-Besuch. Patienten mit Schilddrüsen-Erkrankungen können in die Studie aufgenommen werden, vorausgesetzt sie sind stabil und euthyreot.</p> <p>24. Der Patient hat basierend auf den Blut- und Urinproben, die beim Screening-Besuch genommen werden, einen oder mehrere klinische Labortestwerte außerhalb des Referenzbereichs, die ein potentiell Risiko für den Patienten darstellen oder der Patient hat beim Screening-Besuch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einen Serum-Kreatinin-Wert >1,5 fache der Obergrenze des Referenzbereichs (ULN) • Einen Gesamt-Serum-Bilirubin-Wert >1,5 fache ULN • Einen Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) oder -Aspartat-Aminotransferase (AST)-Wert >2 fache ULN <p>25. Der Patient hat beim Screening-Besuch eine der folgenden Auffälligkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein abnormales EKG, welches nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant ist • Einen PR-Intervall >250 ms

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einen QRS-Intervall > 130 ms • Einen QT_{cf}-Intervall >450 ms (bei Männern) oder >470 ms (bei Frauen) (basierend auf der Fridericia-Korrektur bei der $QT_{cf} = QT/RR^{0.33}$) <p>26. Der Patient hat eine Krankheit oder nimmt Medikamente, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit oder die Durchführung oder Interpretation der Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>27. Der Patient ist nach Einschätzung des Prüfarztes wahrscheinlich nicht in der Lage den Anforderungen des Protokolls zu entsprechen oder ist aus irgendeinem anderen Grund ungeeignet.</p> <p>28. Der Patient hat vorher schon einmal Vortioxetin bekommen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und multinationale Studie (71 Prüfarzte an 71 Zentren in 14 Ländern: 1 in Österreich, 2 in Belgien, 5 in Bulgarien, 9 in Tschechien, 5 in Estland, 4 in Deutschland, 2 in Italien, 6 in Litauen, 8 in Polen, 6 in Rumänien, 12 in Russland, 4 in Spanien, 4 in Schweden, 3 in Großbritannien); Signatory Investigator: Lars Häggström, MD; Clinical Research Scientist: Lis Hentze Poulsen, MD, ICR Mood & Anxiety Disorders; Sponsor: International Clinical Research, H.Lundbeck A/S, 2500 Valby (Copenhagen), Dänemark.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Vortioxetin:</u> Startdosis: 10 mg qd (fix für die 1. Woche). Am Ende der Woche 1, 2, 3 und 4 konnte die Dosis auf 20 mg qd erhöht werden, wenn ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen vorlag. Nach Woche 4 durfte die Dosierung nicht mehr geändert werden. Es konnte nicht weniger als 10 mg qd und nicht mehr als 20 mg qd verabreicht werden.</p> <p><u>Agomelatin:</u> Startdosis: 25 mg qd (fix für die ersten beiden Wochen). Am Ende der Woche 2, 3 und 4 konnte die Dosis auf 50 mg qd erhöht werden, wenn ein nicht zufriedenstellendes Ansprechen vorlag.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nach Woche 4 durfte die Dosierung nicht mehr geändert werden.</p> <p>Es konnte nicht weniger als 25 mg qd und nicht mehr als 50 mg qd verabreicht werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit einer flexiblen Dosierung mit Vortioxetin (10 bis 20 mg / Tag) im Gegensatz zu einer flexiblen Dosierung mit Agomelatin (25 bis 50 mg / Tag) auf depressive Symptome nach 8 Wochen Behandlung bei Patienten mit MDD, die nicht adäquat auf eine SRI antidepressive Monotherapie angesprochen haben. Die depressive Symptomatik wurde mittels der validierten Fremdbeurteilungsskala MADRS beurteilt. Eine Beurteilung der depressiven Symptomatik durfte nur von Prüfern vorgenommen werden, die erfolgreich an dem „MADRS rater certification programme“ teilgenommen haben. Der Endpunkt wurde bei jedem Besuch erhoben.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit einer flexiblen Dosierung mit Vortioxetin (10 bis 20 mg / Tag) im Gegensatz zu einer flexiblen Dosierung mit Agomelatin (25 bis 50 mg / Tag) über 12 Wochen (erhoben bei jedem Besuch) auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Depressive Symptome (MARDS); Training und Zertifizierung der Prüfer vor Beurteilung erforderlich. ○ Angstsymptome (HAM-A); Training und Zertifizierung der Prüfer vor Beurteilung ○ Globaler klinischer Status (CGI-S); Training und Zertifizierung der Prüfer vor Beurteilung ○ Globale Verbesserung (CGI-I); Training und Zertifizierung der Prüfer vor Beurteilung ○ Funktionalität (SDS, DFFS) ○ Produktivität (WLQ) ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, klinische Sicherheits-Labortests, Vitalzeichen und Gewicht, EKGs und ärztliche Untersuchungen) einer flexiblen Dosierung mit Vortioxetin (10 bis 20 mg / Tag) im Gegensatz zu einer flexiblen Dosierung mit Agomelatin (25 bis 50 mg / Tag) über 12 Wochen, erhoben bei jedem Besuch. • Vergleich der Pharmakoökonomie (mittels HEA) einer flexiblen Dosierung mit Vortioxetin (10 bis 20 mg / Tag) im Gegensatz zu einer flexiblen Dosierung mit Agomelatin (25 bis 50 mg / Tag) (wird separat berichtet), erhoben bei jedem Besuch. <p>Exploratives Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs von Biomarkern und klinischen Merkmalen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung basierte auf einem Nichtunterlegenheits-Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezogen auf die Änderung des MADRS Gesamtwert von Baseline bis Woche 8 mittels eines zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls bei einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 2 Punkten. Mit der Annahme einer Standardabweichung von 9,5 Punkten und einem wahren Vorteil von 0,7 Punkten für Vortioxetin, wurden 400 Patienten (200 pro Behandlungsarm) benötigt, um eine Power von $\geq 80\%$ zu erreichen und die Nichtunterlegenheit zu folgern. Um eine erwartete Abbruchrate von 20% zu berücksichtigen, wurden insgesamt 500 Patienten (250 pro Behandlungsarm) für die Randomisierung eingeplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant bzw. wurden nicht durchgeführt. Die Studie konnte laut Protokoll im Falle von z.B. Sicherheitsbedenken abgebrochen werden, dies war aber nicht der Fall.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung durch H. Lundbeck A/S mittels eines Interactive Voice/Web Response Systems (IV/WRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (4er Blöcke) im Verhältnis 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung durch H. Lundbeck A/S mittels eines Interactive Voice/Web Response Systems (IV/WRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung durch H. Lundbeck A/S mittels computergenerierter Randomisierungsliste mit vierstelliger fortlaufender Nummerierung. Zuteilung der Patienten mittels eines Interactive Voice/Web Response Systems (IV/WRS). Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d.h. Patienten und Prüfarzte wussten nicht, ob Vortioxetin oder Agomelatin verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen wurden oral als eingekapselte Tabletten verabreicht. Die verwendeten Kapseln hatten ein identisches Aussehen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> Änderung von Baseline bis Woche 8 mittels Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS): Gemischtes Modell (mixed model) für wiederholte Messwerte (MMRM) mit den festen Variablen Behandlung, Woche und Zentrum und dem Baseline-MADRS-Wert als Kovariate und den Interaktionen Woche×Baseline-MADRS-Wert und Woche×Behandlung. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit last

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>observation carries forward (LOCF) Ansatz durchgeführt.</p> <p>Dieser primäre Studienendpunkt wird primär auf Nicht-Unterlegenheit geprüft. Im Falle, dass die Nicht-Unterlegenheitshypothese zurückgewiesen werden kann, wird sodann auf Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Agomelatin geprüft. Sofern auch dieses Ergebnis statistische Signifikanz ergibt, kann auf die Überlegenheit von Vortioxetin geschlossen werden. Durch diesen Ansatz bleibt die Kontrolle der Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art auf dem 5%-Niveau gewährleistet.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) • Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) • Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S) • Clinical Global Impression – Global Improvement (CGI-I) • Sheehan Disability Scale (SDS) • EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) • Work Limitations Questionnaire (WLQ) • Depression and Family Functioning Scale (DFFS) • Health Economic Assessment Questionnaire (HEA) • Responderanalysen für MADRS ($\geq 50\%$ Reduktion) und CGI (CGI-I ≤ 2 Punkte) • Remissionsanalysen für MADRS (≤ 10 Punkte) und CGI (CGI-S ≤ 2 Punkte) <p>Für die kontinuierlichen sekundären Zielgrößen wurden dieselben Modelle wie für die primäre Zielgröße berechnet. Für binäre Endpunkte wurden logistische Regressionsmodelle basierend auf FAS-, LOCF-Daten berechnet mit den Faktoren Behandlung und jeweiligem Baseline-Wert. Die Darstellung erfolgte als Odds Ratio.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline MADRS (< vs. ≥ 30) • Baseline HAM-A (< vs. ≥ 20) • SRI-Vorbehandlung (SSRI, SNRI)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> Alter (\leq vs. $>$ 50 und $<$ vs. \geq 65) Geschlecht (Männlich, Weiblich) 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Vortioxetin 10 - 20 mg</th> <th>Agomelatin 25 - 50 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) APRS</td> <td>255</td> <td>246</td> </tr> <tr> <td>b) APTS</td> <td>253</td> <td>242</td> </tr> <tr> <td>c) FAS</td> <td>252</td> <td>241</td> </tr> </tbody> </table>		Vortioxetin 10 - 20 mg	Agomelatin 25 - 50 mg	a) APRS	255	246	b) APTS	253	242	c) FAS	252	241
	Vortioxetin 10 - 20 mg	Agomelatin 25 - 50 mg												
a) APRS	255	246												
b) APTS	253	242												
c) FAS	252	241												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Vortioxetin-Arm:</u> Es wurden 255 Patienten randomisiert und 253 Patienten erhielten mindestens Dosis der Prüfmedikation (APTS). Von den 253 Patienten verließen 53 Patienten vorzeitig die Studie. Die genauen Gründe für das vorzeitige Ausscheiden und die jeweiligen Patientenzahlen können dem Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle entnommen werden.</p> <p><u>Agomelatin-Arm:</u> Es wurden 246 Patienten randomisiert und 242 Patienten erhielten mindestens Dosis der Prüfmedikation (APTS). Von den 242 Patienten verließen 63 Patienten vorzeitig die Studie. Die genauen Gründe für das vorzeitige Ausscheiden und die jeweiligen Patientenzahlen können dem Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle entnommen werden.</p>												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer: 12 Wochen Beginn: 19.01.2012 (First Patient First Visit) Ende: 20.12.2012 (Last Patient Last Visit)</p>												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der 12-wöchigen randomisierten Phase und ging anschließend in die Safety Follow-Up Phase (4 Wochen) über. Die Studie wurde planmäßig beendet.</p>												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

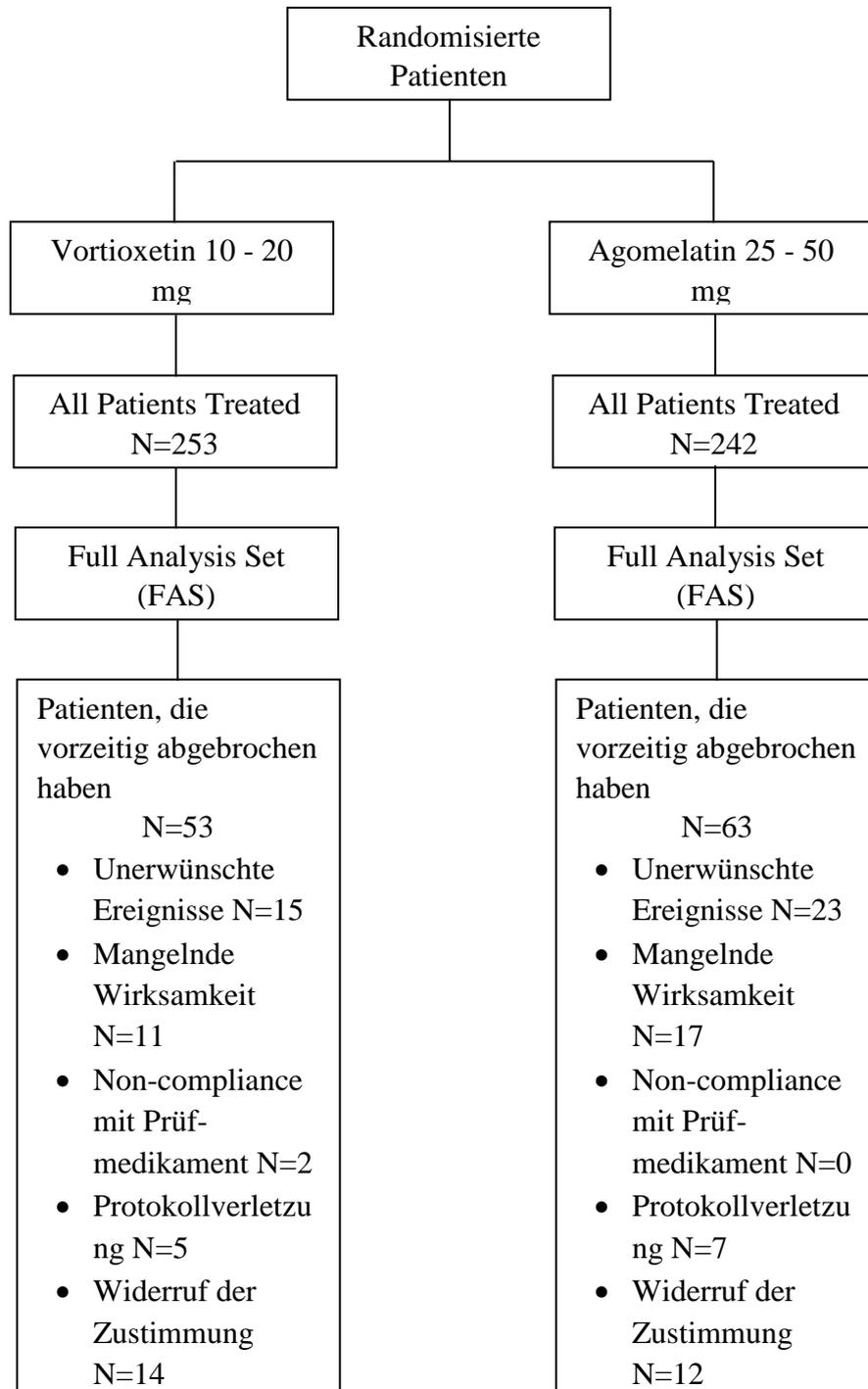


Abbildung 2: Flowchart der Phase III-Studie 14178A

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 14178A

Studie: 14178A

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu 14178A	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war vollständig und doppelt verblindet. Die verabreichten Tabletten waren optisch identisch und für die Patienten nicht voneinander zu unterscheiden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war vollständig und doppelt verblindet. Die verabreichten Tabletten waren optisch identisch und für die behandelnden Personen nicht voneinander zu unterscheiden.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfüllt die höchsten Ansprüche bezüglich der verdeckten Zuordnung der Behandlung, der Aufrechterhaltung der verdeckten Zuordnung und der im gesamten Studienverlauf gewährleisteten vollständigen Verblindung von allen an der Studie beteiligten Personen (insbesondere Patient und Behandler). Daher gibt es keinen Anlass, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zu postulieren, weshalb die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial eingestuft wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: MADRS Response nach 12 Wochen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips und dem Ersetzen fehlender Werte durch die LOCF-Methode, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: MADRS Remission nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips und dem Ersetzen fehlender Werte durch die LOCF-Methode, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: MADRS Gesamtwert nach 8 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: MADRS Gesamtwert nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: MADRS Einzelsymptome nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: CGI-I Wert nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips, durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird der Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips (alle Patienten, die mind. einmal die Studienmedikation bekommen hatten, gehen in die Analyse ein), durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nach 12 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips (alle Patienten, die mind. einmal die Studienmedikation bekommen hatten, gehen in die Analyse ein), durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach 12 Wochen, die zum Studienabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber sind im Rahmen dieser doppelblinden Studie bezüglich der Zuordnung der Behandlung vollständig verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die vollständige Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterhebern, durch die adäquate Einhaltung des ITT-Prinzips (alle Patienten, die mind. einmal die Studienmedikation bekommen hatten, gehen in die Analyse ein), durch die ergebnisunabhängige Berichterstattung und dadurch, dass keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, wird dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet angesehen.