

der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Vortioxetin

Vom 15. Oktober 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	13
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	23
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B. Bewertungsverfahren.....	28
1. Bewertungsgrundlagen	28
2. Bewertungsentscheidung.....	28
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2 Nutzenbewertung	28
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	28
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
2.2.4 Therapiekosten.....	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29
3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
4. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	37
6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39

7.1	Stellungnahme: Lundbeck GmbH	39
7.2	Stellungnahme: Fr. Dipl.-Med. Bolling	141
7.3	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Brieden	148
7.4	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Folkerts	154
7.5	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Gründer, Hr. Prof. Dr. Meyer- Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Falkai	170
7.6	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Hajak.....	178
7.7	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Krüger	187
7.8	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Laux	197
7.9	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH	205
7.10	Stellungnahme: Hr. Dr. Messer und Hr. Dr. Müller-Siecheneder	215
7.11	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Möller und Hr. Prof. Dr. Laux	226
7.12	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Müller	239
7.13	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Otte	244
7.14	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Pogarell.....	250
7.15	Stellungnahme: Hr. Dr. Ries	264
7.16	Stellungnahme: Hr. Dr. Roth	271
7.17	Stellungnahme: Hr. Dr. Schnitker.....	279
7.18	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	284
7.19	Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Volz	305
7.20	Stellungnahme: Hr. Dr. von Zitzewitz.....	312
D.	Anlagen.....	324
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	324
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	359
3.	Addendum des IQWiG.....	451

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vortioxetin ist der 1. Mai 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. April 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie auf Basis des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung

eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vortioxetin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vortioxetin (Brintellix®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer leichten Episode einer Major Depression:

Beobachtendes Abwarten (zur Behandlung leichter depressiver Episoden ist in der Regel keine Arzneimitteltherapie erforderlich).

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer mittelgradigen Episode einer Major Depression:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer schweren Episode einer Major Depression:

Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).
Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der Episoden der Major Depression stehen eine Reihe an zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (Trizyklika und Tetrazyklika), z. B. Amitriptylin und Maprotilin
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Citalopram und Fluoxetin
- Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Duloxetin und Venlafaxin
- Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Reboxetin
- Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, z. B. Bupropion
- Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva, z. B. Mirtazapin
- Reversible und irreversible Monoaminoxidasehemmer, z. B. Moclobemid und Tranylcypromin
- Melatoninrezeptor-Agonisten und 5-HT_{2c}-Antagonisten, z. B. Agomelatin
- Dual-serotonerge Antidepressiva, z. B. Trazodon
- Lithiumsalze
- Phytopharmaka, z. B. Johanniskraut

zu 2.

Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung sind psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend der Psychotherapierichtlinie erstattungsfähig. Bei mittelschweren depressiven Episoden soll diese den Patienten im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung als alternative Behandlungsform neben der medikamentösen Therapie angeboten werden. Die verschiedenen Methoden der Psychotherapie werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung des Krankheitsbildes individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter, sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan mit oder ohne Kombination einer medikamentösen Therapie zur Anwendung kommen kann. Bei der Behandlung schwerer Episoden erfolgt eine kombinierte Behandlung aus Arzneimittel- und Psychotherapie.

zu 3.

Im Anwendungsgebiet liegt kein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt für den Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin ein Beschluss des G-BA vom 12. Januar 2010 zum Verordnungsausschluss vor.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.

Für die Behandlung der Episoden der Major Depression werden im deutschen Versorgungskontext neben medikamentösen Therapien ebenso nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen angewendet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von leichten depressiven Episoden dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann.

In Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, klinischen Faktoren sowie der Patientenpräferenz finden zur Behandlung mittelgradiger depressiver Episoden psychotherapeutische Maßnahmen (siehe unter 2.) oder eine medikamentöse Therapie sowie – zur Behandlung schwerer Episoden – eine Kombination von Arzneimittel- und Psychotherapie Anwendung.

Bei den Wirkstoffen aus der Gruppe der SSRI handelt es sich um Substanzen, die sich durch ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis auszeichnen. Unter Berücksichtigung der gut bekannten Nebenwirkungsprofile weisen die SSRI eine hohe Anwendungssicherheit sowie eine im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen geringere Notwendigkeit eines ambulanten Therapiemonitorings auf. Zudem sind die SSRI aufgrund ihres langjährigen und umfangreichen Einsatzes mit hohen Versorgungsanteilen in der Behandlung von Depressionen in der praktischen Anwendung erprobt.

Demgegenüber besteht bei vergleichbarer Wirksamkeit mit der Gruppe der SSRI für die Trizyklika ein Nachteil in Bezug auf die Nebenwirkungen. Zu nennen sind hier vor allem anticholinerge und kardiotoxische Effekte, welche im Vergleich zu anderen Antidepressiva eher ein schrittweises Aufdosieren und Monitoring erfordern. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.

Zur Gruppe der Tetracyklika zählen Mianserin und Maprotilin. Aus den vorliegenden wenigen Daten aus der Evidenz zu den beiden Wirkstoffen kann nicht abgeleitet werden, dass Mianserin oder Maprotilin im Anwendungsgebiet als für einen Großteil der betroffenen Patienten geeignete Wirkstoffe zur Behandlung einer depressiven Erkrankung darstellen. Mianserin bzw. Maprotilin kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Die als Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) bezeichneten Wirkstoffe Duloxetin und Venlafaxin werden nicht als zweckmäßige Therapie für die überwiegende Mehrheit der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eingestuft. Die SSNRI stellen aufgrund zusätzlicher Risiken eine sekundäre Therapieoption für einzelne Patienten dar. Bezogen auf die Therapieziele ergeben sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression keine Vorteile für Duloxetin gegenüber der Klasse der SSRI. Zudem zeigt sich für Duloxetin im Vergleich zu den SSRI ein Nachteil bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für Venlafaxin zeigt sich in der ambulanten Therapie zwar ein Vorteil im Vergleich zu den SSRI für den Morbiditätsendpunkt „Ansprechen“. Jedoch scheint dies eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad zu gelten. Im Vergleich zu SSRI besteht dagegen ein Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Bupropion weist ein dosisabhängiges Risiko für Krampfanfälle auf. Gleichzeitig zeigt sich im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen kein deutlicher Wirksamkeitsvorteil.

Das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin hat im Vergleich zu anderen Antidepressiva keinen Vorteil bezüglich der patientenrelevanten Zielgrößen der Depressionsbehandlung. Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse weist Mirtazapin gegenüber einigen anderen Wirkstoffen einen größeren Schaden auf. Bedingt durch das pharmakodynamische Wirkprofil treten sehr häufig Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Sedierung sowie Mundtrockenheit auf.

Die Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) Moclobemid und Tranylcypromin führen durch die Blockade des Monoaminoxidase-Abbauges zu einer erhöhten Konzentration der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Da Tranylcypromin die Enzyme MAO-A und MAO-B irreversibel hemmt, besteht hier das Risiko des sogenannten Tyramin-Effektes, bei dem eine gleichzeitige Zufuhr tyraminhaltiger Nahrungsmittel zu Blutdrucksteigerungen bis hin zu Hochdruckkrisen führen kann. Der reversible MAO-Hemmer Moclobemid hemmt vorzugsweise das Enzym MAO-A, sodass auch hier für die genannten Neurotransmitter typische Nebenwirkungen zu beobachten sind. Allerdings bestehen im Gegensatz zu Tranylcypromin für Moclobemid keine Ernährungsbeschränkungen bezüglich tyraminhaltiger Nahrungsmittel. Aufgrund der unspezifischen Wirkweise und der bestehenden Nebenwirkungen bzw. des Risikos eines Tyramin-Effektes bei einem nicht festzustellenden Wirkungsvorteil gegenüber anderer Substanzgruppen gelten die MAO-Hemmer nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl im Indikationsgebiet.

Agomelatin wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage mit Hinweisen auf eine Unterlegenheit gegenüber den SSRI in der Wirksamkeit bei der Akuttherapie nicht als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet. Gleichzeitig besteht aufgrund der potentiellen Lebertoxizität ein im Vergleich der Therapiealternativen ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis. Zudem sollte der Wirkstoff aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht bei Patienten ≥ 75 Jahren angewendet werden.

Aufgrund der ungenügenden Datenlage zu Trazodon lassen sich auf der Grundlage der Evidenz basierend keine geeigneten Aussagen zum Stellenwert ableiten.

Lithiumsalze werden bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva sowie bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva, eingesetzt. Lithiumsalze sind bereits aufgrund der Zulassung dem Einsatz bei Patienten in besonderen Therapiesituationen vorbehalten.

Das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut unterliegt zur Behandlung mittelschwerer depressiver Episoden der Verschreibungspflicht und ist somit für diese Indikation erstattungsfähig. Aufgrund der fehlenden Zulassung für die Behandlung schwerer depressiver Episoden und fehlender Daten zur Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses stellt das Phytopharmakon keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Zusammengenommen erfüllen die o. a. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen der Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva, reversiblen und irreversiblen Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Agomelatin, Trazodon, Lithiumsalze sowie Phytopharmaka unter Berücksichtigung der Evidenz, der Fachinformationen und weiterer Zulassungsunterlagen sowie der Erfahrungen in der praktischen Anwendung nicht die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“.

Die Wirkstoffgruppe der SSRI hat dagegen eine umfangreiche Evidenz- und Leitlinien-Beleglage, ist als primäre Therapie für die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“ vorrangig einzusetzen und darüber hinaus in der praktischen Anwendung bewährt und etabliert. Daher sind die SSRI für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst entsprechend des Anwendungsgebietes von Vor-

tioxetin ausschließlich orale Darreichungsformen, da parenterale Applikationen (z. B. Citalopram-Infusionslösungskonzentrat) in der Regel nicht für eine Langzeittherapie verwendet werden.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei denen 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.

Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.²

Die Daten zum Vergleich gegen Agomelatin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Vortioxetin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vortioxetin wie folgt bewertet:

a) Leichte Episode einer Major Depression

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist eine medikamentöse therapeutische Intervention in der Krankheitssituation „leichte Episode einer Major Depression“ medizinisch in der Regel nicht indiziert.³ Das zugelassene Anwendungsgebiet schließt jedoch den Einsatz von Vortioxetin bei Patienten mit leichter Episode einer Major Depression nicht aus. Da diese Patienten in den vorgelegten Studien nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Epi-

² European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/699150/2013, Brintellix – Assessment report for an initial marketing authorisation application (EPAR), 2013. (letzter Zugriff: 30. September 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf

³ DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BptK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt verändert: Juni 2015. www.depression.versorgungsleitlinie.de; (letzter Zugriff: 23. September 2015).

soden einer Major Depression vor. Ein Zusatznutzen für dieses Patientenkollektiv gilt daher als nicht belegt.

b) Mittelgradige Episode einer Major Depression

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei mittelgradigen Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Schwere Episode einer Major Depression

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei schweren Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens bei mittelgradiger und schwerer Episode einer Major Depression gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer aus der Wirkstoffklasse der SSRI den Wirkstoff Citalopram gewählt.

Da der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten aktiv kontrollierten, direktvergleichenden Studien von Vortioxetin gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren konnte, führte er einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo durch.

Für den indirekten Vergleich schloss der pharmazeutische Unternehmer zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram ein. Im Weiteren nahm der pharmazeutische Unternehmer eine Auswahl von Studien für die Meta-Analysen innerhalb des indirekten Vergleichs vor. Er ging dabei in 2 Schritten vor. Zunächst betrachtete der pharmazeutische Unternehmer die Studien auf der Seite von Vortioxetin im Rahmen einer Meta-Analyse. Aufgrund von Heterogenitätsbetrachtungen für den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“ beschränkte der pharmazeutische Unternehmer den Studienpool auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation). Anschließend wählte er auf der Seite von Citalopram ebenfalls den Pool der Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation aus, obwohl im Gesamtpool der Citalopram-Studien keine Heterogenität vorlag. Die vom Unternehmer vorgenommene Selektion der Studien führte insgesamt dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.

Der pharmazeutische Unternehmer überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener

Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.

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

Schließlich hat der pharmazeutische Unternehmer bei der Betrachtung der Heterogenität 4 Studien einbezogen, die aufgrund von nichtzulassungskonformen initialen Dosierungen für die Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Die initiale Dosierung von Vortioxetin beträgt laut Fachinformation 10 mg/Tag. Vortioxetin wurde je nach Studie in unterschiedlichen Dosierungen von 1 bis 20 mg/Tag verabreicht. Die Dosierung von Citalopram betrug je nach Studie 10 bis 60 mg/Tag. Die Studienarme mit nichtzulassungskonformen Dosierungen wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Dies waren die Arme mit Vortioxetin 1 oder 2,5 mg/Tag unabhängig vom Alter sowie 5 mg/Tag für Patienten < 65 Jahre und die Arme mit Citalopram 10 mg/Tag (für Patienten ≤ 65 Jahre) und 60 mg/Tag.

Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.

Eine psychotherapeutische Behandlung stellte bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.

Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt. Eine Major Depression kann mit relevanten Beeinträchtigungen der Kognition einhergehen. Zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ legt der pharmazeutische Unternehmer Daten im indirekten Vergleich vor, der jedoch aus den oben dargestellten Gründen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Da keine weiteren Vergleiche vorgelegt wurden, kann dieser Endpunkt nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die EMA hat die Anerkennung einer von der antidepressiven Wirkung unabhängigen Wirksamkeit von Vortioxetin auf die Kognition im Bewertungsverfahren abgelehnt.⁴

Für die Gruppe der Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder bei Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln liegt gemäß der Fachinformation der SSRI Citalopram und Escitalopram eine Gegenanzeige vor. In den Fachinformationen zu Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin werden Verlängerungen des QT-Intervalls als Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit thematisiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat allerdings im vorgelegten indirekten Vergleich diese Nebenwirkung nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.

⁴ European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): EMA/699150/2013, Brintellix – Assessment report for an initial marketing authorisation application (EPAR), 2013. (letzter Zugriff: 30. September 2015): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf

Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des indirekten Vergleiches keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor.

Das IQWiG wurde mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten ergänzenden Auswertungen des indirekten Vergleichs beauftragt.

Die ergänzenden Unterlagen beinhalten Auswertungen der Endpunkte „Ansprechen“ und „Remission“ anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit $\geq 80\%$ Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.

Weitere Analysen wurden zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat für die Endpunkte Ansprechen und Remission durchgeführt, außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ vorgelegt. Diese Analysen basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit wie oben dargelegt ungeeigneten Studienpool wie die Analysen im Dossier.

Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.

Für den indirekten Vergleich wurden Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen berücksichtigt. Aus dieser Auswahl ergibt sich, dass der pharmazeutische Unternehmer nur die akute Therapiephase betrachtet hat und keine Aussagen zur ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt) aus den Studien ableitbar sind.

Das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer Major Depression umfasst die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt). Es ist davon auszugehen, dass nach einer initialen Behandlung mit einem Antidepressivum die Therapie kontinuierlich weitergeführt wird. Neben den Daten einer Therapiedauer von 6 bis 8 Wochen sind ebenfalls Daten zur Rückfallprophylaxe erforderlich.

Insgesamt ist daher der Zusatznutzen für die gesamte Behandlung einer Episode einer Major Depression nicht belegt.

Die Studie LuAA21004_318 beinhaltet einen randomisierten, doppelblinden direkten Vergleich zwischen Vortioxetin und dem SSRI Escitalopram. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer diese Studie aus dem indirekten Vergleich ausgeschlossen, da kein für die Methodik des indirekten Vergleichs notwendiger Placeboarm vorlag. Da es sich um eine direkte Vergleichsstudie gegenüber einer Substanz der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, wurde das IQWiG mit der ergänzenden Bewertung der Studie LuAA21004_318 beauftragt.

Ziel der Studie war es, die Effekte von Vortioxetin auf die Sexualfunktion im Vergleich zu Escitalopram über einen Zeitraum von 8 Wochen bei Erwachsenen, die unter ausreichender antidepressiver Pharmakotherapie mit SSRI eine sexuelle Dysfunktion entwickelten, zu bestimmen. Eingeschlossen wurden 447 stabil mit Citalopram, Paroxetin oder Sertralin behandelte Depressionspatienten mit sexueller Dysfunktion entsprechend des *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* (CSFQ-14). Es erfolgte randomisiert eine Umstellung auf die Studienmedikation. Primärer Endpunkt war die Veränderung des CSFQ-14 nach 8 Wochen. Weitere Endpunkte umfassten ergänzende Auswertungen zur Sexualfunktion und Veränderungen der depressiven Symptomatik (entsprechend der *Montgomery Asberg Depression Rating Scale MADRS*).

Die Studie zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion. Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die

mittlere Änderung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48–4,02], $p = 0,013$). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges´ g lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05–0,48], $p = 0,016$). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37; 95 %-KI [0,93–2,03]; $p = 0,112$) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von ≥ 3 Punkten aufwiesen (OR 1,50; 95 %-KI [0,99–2,29]; $p = 0,057$) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Darüber hinaus ist die Studie für eine Bewertung der depressiven Symptomatik ungeeignet. Da aufgrund der Einschlusskriterien Auswertungen für therapienaive Patienten oder Patienten, die auf die vorherige Therapie nicht angesprochen haben, nicht vorlagen, war keine Untersuchung der Akuttherapie möglich. Die Studie war daher prinzipiell eher geeignet, die Erhaltungstherapie zu überprüfen, allerdings ist die Behandlungsdauer in der randomisierten Phase (8 Wochen) zu kurz für eine Bewertung des Zusatznutzens.

Aus der Studie LuAA21004_318 ergeben sich daher insgesamt keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen, insbesondere auch nicht für einen Zusatznutzen von Vortioxetin bei den sexuellen Nebenwirkungen einer antidepressiven medikamentösen Therapie mit SSRI.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angabe der Patientenzahlen folgt der Nutzenbewertung des IQWiG. Es ergibt sich eine Spanne von

Patientengruppe a)

ca. 574.000 – 747.000

Patientengruppe b)

ca. 1.655.000 – 1.758.000

Patientengruppe c)

ca. 1.140.000 – 1.164.000

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Auf die dort aufgeführten Abbruchkriterien sei insbesondere hingewiesen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brintellix® (Wirkstoff: Vortioxetin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. September 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben.

Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (jeweils niedrigste bis höchste Erhaltungsdosis pro Tag) als Berechnungsgrundlage herangezogen und entsprechende Spannen gebildet. Die initiale Dosis von Vortioxetin (10 mg) ist gemäß Fachinformation größer als die minimale Erhaltungsdosis (5 mg).

Es wurde jeweils von einer gleichmäßigen Dosierung zu allen Einnahmezeitpunkten ausgegangen.

Die weiteren verfügbaren Wirkstärken wurden nicht berücksichtigt, da deren Kosten im Kostenbereich zwischen niedrigster und höchster Tages-Erhaltungsdosis abgebildet werden. Die flüssigen oralen Darreichungsformen werden nicht gesondert betrachtet, da es sich bei Berücksichtigung der Standarddosierungen nicht um die jeweils wirtschaftlichste Anwendung handelt. Entsprechend der Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass flüssige Darreichungsformen für dasselbe Patientenkollektiv in Frage kommen wie das der festen Darreichungsformen.

Die Jahrestherapiekosten können ggf. von denen der im Beschluss dargestellten Darreichungsformen der entsprechenden Wirkstoffe abweichen.

Psychotherapeutische Maßnahmen kommen je nach Schweregrad als zusätzliche Behandlung in Betracht. Da diese sowohl bei einer Vortioxetin-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen kann, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

Behandlungsdauer:

Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat drei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie final festgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. April 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. April 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vortioxetin ist der 1. Mai 2015

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Mai 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Vortioxetin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2015 statt. Das IQWiG wurde am 8. September 2015 beauftragt, die im Rahmen der Stellungnahme durch den pU nachgereichten Daten auszuwerten.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	1. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung IQWiG
AG § 35a	15. September 2015 29. September 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V– Vortioxetin

Vom 15. Oktober 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 beschlos-
sen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versor-
gung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Oktober 2015 (BAnz AT
05.11.2015 B5), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vortioxetin
wie folgt ergänzt:**

Vortioxetin

Beschluss vom: 15. Oktober 2015

In Kraft getreten am: 15. Oktober 2015

BAnz AT 16.11.2015 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Vortioxetin (Brintellix®) wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Leichte Episode einer Major Depression

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten (zur Behandlung leichter depressiver Episoden ist in der Regel keine Arzneimitteltherapie erforderlich).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

- b) Mittelgradige Episode einer Major Depression

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei mittelgradigen Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Schwere Episode einer Major Depression

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei schweren Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientengruppe a)

ca. 574.000 – 747.000

Patientengruppe b)

ca. 1.655.000 – 1.758.000

Patientengruppe c)

ca. 1.140.000 – 1.164.000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Auf die dort aufgeführten Abbruchkriterien sei insbesondere hingewiesen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brintellix® (Wirkstoff: Vortioxetin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. September 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf

4. Therapiekosten

Es werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für alle Schweregrade und die der zweckmäßigen Vergleichstherapie für mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vortioxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Citalopram	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Escitalopram	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluoxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluvoxamin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Paroxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Sertralin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d) ¹	Wirkstärke ² (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vortioxetin ³	5 – 20	5; 20 ⁴	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Citalopram	20 – 40	20; 40 ^{4, 5}	100	365
Escitalopram ³	10 – 20	10; 20 ⁶	100	365
Fluoxetin	20 – 60	20; 40+20 ⁴	100	(jeweils) 365
Fluvoxamin	100 – 300	100 ⁷	100	365 (100 mg) – 1095 (300 mg)
Paroxetin ³	20 – 50	20; 40+10 ⁵	100	(jeweils) 365
Sertralin ³	50 – 200	50; 100	100	365 (50 mg) – 730 (200 mg)

¹ Jeweils niedrigste und höchste Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation.

² Wirkstärke für die jeweils niedrigste und höchste Erhaltungsdosis.

³ Es stehen auch flüssige orale Darreichungsformen zur Verfügung.

⁴ Weitere verfügbare Wirkstärke: 10 mg.

⁵ Weitere verfügbare Wirkstärke: 30 mg.

⁶ Weitere verfügbare Wirkstärken: 5 mg und 15 mg.

⁷ Weitere verfügbare Wirkstärke: 50 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁸	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vortioxetin 5 mg	105,16 €	98,18 € [1,77 € ⁹ ; 5,21 € ¹⁰]
Vortioxetin 20 mg	387,64 €	365,02 € [1,77 € ⁹ ; 20,85 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Citalopram 20 mg	28,73 € ¹¹	25,55 € [1,77 € ⁹ ; 1,40 € ¹⁰]
Citalopram 40 mg	53,65 € ¹¹	48,51 € [1,77 € ⁹ ; 3,37 € ¹⁰]
Escitalopram 10 mg	26,19 € ¹¹	23,22 € [1,77 € ⁹ ; 1,20 € ¹⁰]
Escitalopram 20 mg	47,91 € ¹¹	43,22 € [1,77 € ⁹ ; 2,92 € ¹⁰]
Fluoxetin 20 mg	27,02 € ¹¹	23,98 € [1,77 € ⁹ ; 1,27 € ¹⁰]
Fluoxetin 40 mg	40,79 € ¹¹	36,66 € [1,77 € ⁹ ; 2,36 € ¹⁰]
Fluvoxamin 100 mg	22,09 € ¹¹	19,44 € [1,77 € ⁹ ; 0,88 € ¹⁰]
Paroxetin 20 mg	27,02 € ¹¹	23,98 € [1,77 € ⁹ ; 1,27 € ¹⁰]
Paroxetin 10 mg	19,60 € ¹¹	17,14 € [1,77 € ⁹ ; 0,68 € ¹⁰]
Paroxetin 40 mg	40,79 € ¹¹	36,66 € [1,77 € ⁹ ; 2,36 € ¹⁰]
Sertralin 50 mg	31,70 € ¹¹	28,29 € [1,77 € ⁹ ; 1,64 € ¹⁰]
Sertralin 100 mg	45,42 € ¹¹	40,92 € [1,77 € ⁹ ; 2,72 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2015

⁸ Jeweils größte Packung.

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹¹ Festbetrag.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vortioxetin 5 – 20 mg	365,67 € – 1.359,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Citalopram 20 – 40 mg	93,28 € – 177,04 €
Escitalopram 10 – 20 mg	84,74 € – 157,75 €
Fluoxetin 20 – 60 mg	87,53 € – 221,35 €
Fluvoxamin 100 – 300 mg	70,96 € – 212,88 €
Paroxetin 20 – 50 mg	87,53 € – 196,41 €
Sertralin 50 – 200 mg	103,26 € – 298,76 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Oktober 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**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)
Vortioxetin**

Vom 15. Oktober 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Oktober 2015 (BAnz AT 05.11.2015 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vortioxetin wie folgt ergänzt:

Vortioxetin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Vortioxetin (Brintellix[®]) wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Leichte Episode einer Major Depression

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten (zur Behandlung leichter depressiver Episoden ist in der Regel keine Arzneimitteltherapie erforderlich).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

b) Mittelgradige Episode einer Major Depression

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei mittelgradigen Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Schwere Episode einer Major Depression

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei schweren Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientengruppe a)

ca. 574 000 – 747 000

Patientengruppe b)

ca. 1 655 000 – 1 758 000

Patientengruppe c)

ca. 1 140 000 – 1 164 000

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Auf die dort aufgeführten Abbruchkriterien sei insbesondere hingewiesen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Brintellix[®] (Wirkstoff: Vortioxetin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. September 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf

4. Therapiekosten

Es werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels für alle Schweregrade und die der zweckmäßigen Vergleichstherapie für mittelgradige und schwere Episoden einer Major Depression dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vortioxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Citalopram	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Escitalopram	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluoxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluvoxamin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Paroxetin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Sertralin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d) ¹	Wirkstärke ² (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vortioxetin ³	5 – 20	5; 20 ⁴	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Citalopram	20 – 40	20; 40 ^{4, 5}	100	365
Escitalopram ³	10 – 20	10; 20 ⁶	100	365
Fluoxetin	20 – 60	20; 40 + 20 ⁴	100	(jeweils) 365
Fluvoxamin	100 – 300	100 ⁷	100	365 (100 mg) – 1 095 (300 mg)
Paroxetin ³	20 – 50	20; 40 + 10 ⁵	100	(jeweils) 365
Sertralin ³	50 – 200	50; 100	100	365 (50 mg) – 730 (200 mg)

¹ Jeweils niedrigste und höchste Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation.

² Wirkstärke für die jeweils niedrigste und höchste Erhaltungsdosis.

³ Es stehen auch flüssige orale Darreichungsformen zur Verfügung.

⁴ Weitere verfügbare Wirkstärke: 10 mg.

⁵ Weitere verfügbare Wirkstärke: 30 mg.

⁶ Weitere verfügbare Wirkstärken: 5 mg und 15 mg.

⁷ Weitere verfügbare Wirkstärke: 50 mg.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁸	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vortioxetin 5 mg	105,16 €	98,18 € [1,77 € ⁹ ; 5,21 € ¹⁰]
Vortioxetin 20 mg	387,64 €	365,02 € [1,77 € ⁹ ; 20,85 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Citalopram 20 mg	28,73 € ¹¹	25,55 € [1,77 € ⁹ ; 1,40 € ¹⁰]
Citalopram 40 mg	53,65 € ¹¹	48,51 € [1,77 € ⁹ ; 3,37 € ¹⁰]
Escitalopram 10 mg	26,19 € ¹¹	23,22 € [1,77 € ⁹ ; 1,20 € ¹⁰]
Escitalopram 20 mg	47,91 € ¹¹	43,22 € [1,77 € ⁹ ; 2,92 € ¹⁰]
Fluoxetin 20 mg	27,02 € ¹¹	23,98 € [1,77 € ⁹ ; 1,27 € ¹⁰]
Fluoxetin 40 mg	40,79 € ¹¹	36,66 € [1,77 € ⁹ ; 2,36 € ¹⁰]
Fluvoxamin 100 mg	22,09 € ¹¹	19,44 € [1,77 € ⁹ ; 0,88 € ¹⁰]
Paroxetin 20 mg	27,02 € ¹¹	23,98 € [1,77 € ⁹ ; 1,27 € ¹⁰]
Paroxetin 10 mg	19,60 € ¹¹	17,14 € [1,77 € ⁹ ; 0,68 € ¹⁰]
Paroxetin 40 mg	40,79 € ¹¹	36,66 € [1,77 € ⁹ ; 2,36 € ¹⁰]
Sertralin 50 mg	31,70 € ¹¹	28,29 € [1,77 € ⁹ ; 1,64 € ¹⁰]
Sertralin 100 mg	45,42 € ¹¹	40,92 € [1,77 € ⁹ ; 2,72 € ¹⁰]

Stand Lauer-Steuer: 1. September 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vortioxetin 5 – 20 mg	365,67 € – 1 359,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Citalopram 20 – 40 mg	93,28 € – 177,04 €
Escitalopram 10 – 20 mg	84,74 € – 157,75 €
Fluoxetin 20 – 60 mg	87,53 € – 221,35 €
Fluvoxamin 100 – 300 mg	70,96 € – 212,88 €
Paroxetin 20 – 50 mg	87,53 € – 196,41 €
Sertralin 50 – 200 mg	103,26 € – 298,76 €

⁸ Jeweils größte Packung.

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹¹ Festbetrag.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 15. Oktober 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. April 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Vortioxetin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Vortioxetin](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vortioxetin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vortioxetin
- **Handelsname:** Brintellix®
- **Therapeutisches Gebiet:** Major Depression (Psychische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lundbeck GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.08.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.08.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-05-01-D-162)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/>

03.08.2015

- [Modul 1 \(397.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-841/2015-04-29_Modul1_Vortioxetin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-841/2015-04-29_Modul1_Vortioxetin.pdf)
- [Modul 2 \(366.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-842/2015-04-29_Modul2_Vortioxetin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-842/2015-04-29_Modul2_Vortioxetin.pdf)
- [Modul 3A \(847.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-843/2015-04-29_Modul3A_Vortioxetin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-843/2015-04-29_Modul3A_Vortioxetin.pdf)
- [Modul 3B \(905.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-844/2015-04-29_Modul3B_Vortioxetin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-844/2015-04-29_Modul3B_Vortioxetin.pdf)
- [Modul 4A \(18.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-845/2015-04-29_Modul4A_Vortioxetin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-845/2015-04-29_Modul4A_Vortioxetin.pdf)
- [Modul 4B \(1000.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-846/2015-04-29_Modul4B_Vortioxetin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-846/2015-04-29_Modul4B_Vortioxetin.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerFO \(21.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-847/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-847/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1.9 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-169/2015-07-31_Informationen-zur-zVT_Vortioxetin.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-169/2015-07-31_Informationen-zur-zVT_Vortioxetin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vortioxetin (Brintellix®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung einer Episode einer Major Depression ist:

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

Stand der Information: April 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.08.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1019.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-848/2015-07-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Vortioxetin.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.08.2015
- Mündliche Anhörung: 08.09.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vortioxetin - 2015-05-01-D-162*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.08.2015** elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vortioxetin - 2015-05-01-D-162*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.09.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.08.2015 unter

nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

4. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 08.09.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vortioxetin

Stand: 01.09.2015

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lundbeck GmbH	24.08.2015
Fr. Dipl.-Med. Bolling	23.08.2015
galor GmbH	
Hr. Prof. Dr. Brieden	23.08.2015
Danuvius Klinik Pfaffenhofen	
Hr. Dr. Messer	
Hr. Dr. Müller-Siecheneder	05.08.2015
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	
Hr. Prof. Dr. Gründer	
Hr. Prof. Dr. Meyer-Lindenberg	
Hr. Prof. Dr. Falkai	24.08.2015
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Klinikums Wilhelmshaven	
Hr. Prof. Dr. Folkerts	20.08.2015
Arzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie, Schlafmedizin, Verkehrsmedizin	
Hr. Prof. Dr. Hajak	19.08.2015
Institut für Evidenzbasierte Psychopharmakotherapie der Deutschen Elite Akademie	
Hr. Prof. Dr. Möller	
Hr. Prof. Dr. Laux	24.08.2015
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Nervenheilkunde	
Hr. Prof. Dr. Krüger	19.08.2015
Institut für Psychologische Medizin	
Hr. Prof. Dr. Laux	20.08.2015
Lilly Deutschland GmbH	24.08.2015
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Goethe Universität Frankfurt	
Hr. Prof. Dr. Müller	19.08.2015
Charité Universitätsmedizin Berlin	
Hr. Prof. Dr. Otte	07.08.2015
Klinik für Psychiatrie der Universität München	
Hr. Prof. Dr. Pogarell	22.08.2015

Facharzt für Neurologie, Neuro Centrum Odenwald Hr. Dr. Ries	21.08.2015
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie Hr. Dr. Roth	17.08.2015
Institut für angewandte Statistik GmbH Hr. Dr. Schnitker	24.08.2015
Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck Hr. Prof. Dr. Volz	19.08.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	24.08.2015
Facharzt für Nervenheilkunde Hr. Dr. von Zitzewitz	24.08.2015

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Lundbeck GmbH	Hr. Schoch Hr. Dr. Friede Hr. Kessel-Steffen Hr. Prof. Dr. Dierks (Kanzlei Dierks und Bohle)
Fr. Dipl.-Med. Bolling	Fr. Dipl.-Med. Bolling
galor GmbH	Hr. Prof. Dr. Brieden
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	Hr. Prof. Dr. Gründer
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Nervenheilkunde Hr. Prof. Dr. Krüger	Hr. Prof. Dr. Krüger
Lilly Deutschland GmbH	Fr. Dr. Kraemer Hr. Stöckel
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie Hr. Dr. Roth	Hr. Dr. Roth
Institut für angewandte Statistik GmbH	Hr. Dr. Schnitker
Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck	Hr. Prof. Dr. Volz
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Werner

6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lundbeck GmbH						
Hr. Schoch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Friede	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Kessel-Steffen	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Dierks (Kanzlei Dierks und Bohle)	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Fr. Dipl.-Med. Bolling						
Fr. Dipl.-Med. Bolling	nein	nein	ja	nein	nein	nein
galor GmbH						
Hr. Prof. Dr. Brieden	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde						
Hr. Prof. Dr. Gründer	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Nervenheilkunde						
Hr. Prof. Dr. Krüger	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Kraemer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Stöckel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie						
Hr. Dr. Roth	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Institut für angewandte Statistik GmbH						
Hr. Dr. Schnitker	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck						
Hr. Prof. Dr. Volz	nein	ja	ja	nein	ja	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

7.1 Stellungnahme: Lundbeck GmbH

Datum	24. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Lundbeck GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorbemerkung</p> <p>Im vorliegenden Nutzenwertungsbericht des IQWiG (IQWiG 2015a) wurden bedauerlicherweise die umfangreichen Evidenzen von Brintellix[®] (Wirkstoff Vortioxetin) aus methodischen Gründen abgelehnt oder nicht berücksichtigt. Der Zusatznutzen des innovativen Antidepressivums Brintellix[®], welches für die Patienten und behandelnden Ärzte erhebliche Vorteile im Versorgungsalltag bringt, soll nunmehr wegen einer rein formalen Begründung und wegen der Nichtberücksichtigung vorhandener Evidenzen als „fehlender Nachweis des Zusatznutzens“ bewertet werden?</p> <p>Der von Lundbeck im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich ist methodisch korrekt und folgt den Vorgaben des G-BA. Insgesamt wurde im Dossier die umfangreiche Evidenz zu Vortioxetin dargestellt, die in eine Zusatznutzenbewertung einbezogen werden sollte:</p> <ul style="list-style-type: none">• der methodisch korrekt durchgeführte indirekte Vergleich, der eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram in vielen patientenrelevanten Endpunkten robust bestätigt,• eine direkte Vergleichsstudie (Zulassungsstudie), die patientenrelevante Vorteile von Vortioxetin gegenüber Agomelatin in Wirksamkeitsendpunkten belegt,• eine direkte Vergleichsstudie, die patientenrelevante Vorteile von Vortioxetin gegenüber Escitalopram im Nebenwirkungsprofil bei den	

sexuellen Funktionsstörungen belegt,

- Daten zur hervorragenden kardialen Sicherheit von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram sowie
- Daten zur Verbesserung kognitiver Fähigkeiten unter der Therapie mit Vortioxetin.

Tabelle 1: Von Lundbeck vorgelegte Evidenzen zum Zusatznutzen von Vortioxetin und Bewertung des IQWiG

	Therapie der Depression			sexuelle Funktionsstörungen bei der Therapie der Depression	kardiale Sicherheit in der Therapie der Depression
	Patienten ohne Vorbehandlung	Patienten mit Vorbehandlung	Verbesserung kognitiver Funktionen		
Evidenz	indirekter Vergleich	direkte Vergleichsstudie	Indirekter Vergleich, klinische Daten	direkte Vergleichsstudie	klinische Studie
Lundbeck	Daten im Dossier dargestellt, Zusatznutzen belegt	Daten im Dossier dargestellt, Zusatznutzen belegt	Daten im Dossier dargestellt, Zusatznutzen belegt	Daten im Dossier dargestellt, Zusatznutzen belegt	Daten im Dossier dargestellt, Zusatznutzen belegt
IQWiG	Daten formalmethodisch abgelehnt; keine Bewertung der dargestellten Ergebnisse	Daten nicht berücksichtigt und daher grundsätzlich von Evidenzbewertung ausgeschlossen	Daten nicht berücksichtigt und daher grundsätzlich von Evidenzbewertung ausgeschlossen	Daten nicht berücksichtigt und daher grundsätzlich von Evidenzbewertung ausgeschlossen	Daten nicht berücksichtigt und daher grundsätzlich von Evidenzbewertung ausgeschlossen

Sinn und Zweck des AMNOG-Verfahrens liegen darin, die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V zu konkretisieren (Deutscher Bundestag 2010: 20). Der Fokus des Verfahrens richtet sich somit auf den deutschen GKV-Versorgungskontext. Dabei soll die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Evidenz gewürdigt werden, um so zu einer objektiven und sachorientierten Bewertung des Zusatznutzens zu kommen.

Um den Nachweis eines Zusatznutzens trotz vorhandener Evidenz nicht scheitern zu lassen, ist den Eigenarten der jeweiligen Indikation Rechnung zu tragen. Dies gilt insbesondere für chronische, komplexe und heterogene Erkrankungen wie der Depression. Zur notwendigen Verbesserung der Therapie besteht ein großer Bedarf an neuen, innovativen Arzneimitteln. Daher ist es von besonderer Bedeutung, dass der G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens die vorhandene Evidenz umfassend berücksichtigt und vermeidet, dass vorliegende relevante Evidenz von der Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen wird.

Krankheitsbild und Therapie der Depression

Die Depression ist ein heterogenes Krankheitsbild mit einer starken Tendenz zur Chronifizierung. Die klinische Symptomatik zeigt bei den Patienten eine hohe Variabilität (ICD-10). Daher ist es erforderlich, dass die antidepressive Therapieentscheidung patientenindividuell und abhängig von der vorherrschenden klinischen Symptomatik, Komorbidität, Begleitmedikation und weiteren Faktoren getroffen wird (DGPPN 2015). Hierzu ist ein breites Angebot an Antidepressiva mit möglichst unterschiedlichen Wirkmechanismen nötig, welche unterschiedliche Wirkungen auf einzelne Symptome wie beispielsweise den Antrieb, kognitive Fähigkeiten, Schlaf, Appetit, etc. haben.

Die Response- und Remissionsraten sind auch bei den derzeit auf dem Markt befindlichen Antidepressiva nicht ausreichend (Response: 50-60%; Remission: 37%) (DGPPN 2015, Rush et al. 2006). Mit der Entwicklung der „neueren“ Wirkstoffklassen der SSRI und SNRI ist zwar schon eine entscheidende Verbesserung bei der Sicherheit und Verträglichkeit z.B. im Vergleich zu den TZA gelungen, dennoch treten auch bei diesen Wirkstoffklassen belastende Verträglichkeitsprobleme auf, die nicht selten zum vorzeitigen Abbruch der Therapie führen (z.B. sexuelle Dysfunktion, Gewichtszunahme, etc.) (DGPPN 2015, Seretti/Mandelli 2010, Clayton 2013). Auch hinsichtlich der kardialen Sicherheit bergen die meisten Antidepressiva ein erhöhtes Risiko hinsichtlich

Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.

potentiell lebensbedrohlicher Herz-Rhythmus-Störungen (Wenzel-Seifert et al. 2011).

Hinsichtlich des Therapieerfolges wird seitens des Arztes der Wirksamkeit die größte Bedeutung vor den Bereichen Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit beigemessen. Im Bereich der Wirksamkeit sind hier vor allem das Ansprechen auf die Therapie, das Erreichen einer Remission und auch die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten von großer Relevanz. Im Bereich Sicherheit und Verträglichkeit haben das Vermeiden von Suizidalität, kardiovaskuläre Sicherheit und kognitiven Funktionsverbesserungen eine große Bedeutung. Patientenindividuell werden sexuelle Funktionsstörungen und metabolische Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme als besonders belastend bewertet (Gründer 2014). Hinsichtlich der Wirksamkeit ist für den Patienten das Ansprechen auf die Therapie und die Verbesserung kognitiver Funktionen von vorrangiger Bedeutung (Danner et al. 2011).

Aufgrund der geringen Ansprechraten oder wegen Therapieabbrüchen, beispielsweise durch Nebenwirkungen bei der Erstbehandlung, muss in vielen Fällen das Therapieregime verändert werden. Die am häufigsten praktizierte Strategie ist der Wechsel des Antidepressivums. Bei diesem Schritt wird empfohlen, die Wirkstoffklasse zu wechseln. Aber auch bei einem Wechsel des Antidepressivums werden lediglich Remissionsraten von 25% erreicht (DGPPN 2015). Je häufiger das Antidepressivum gewechselt wird, desto geringer fallen dabei die Remissionsraten aus (Rush et al. 2006).

Ausgehend von der hier beschriebenen Faktenlage ist schnell ersichtlich, dass das bisherige Angebot an Antidepressiva, deren Entwicklung zum größten Teil Jahrzehnte zurück liegt, weder in der Erstbehandlung, noch in der weiteren Therapieverlauf ausreicht, um alle Patienten mit einer Depression zufriedenstellend zu behandeln.

Als neues Antidepressivum mit einem neuen innovativen Wirkmechanismus kann Brintellix® mit seiner Überlegenheit in den patientenrele-

Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.

<p>vanten Endpunkten Response, Remission, Verbesserung kognitiver Fähigkeiten, Verbesserung sexueller Nebenwirkungen und kardialer Sicherheit seinen Zusatznutzen gegenüber etablierten Antidepressiva belegen und entscheidend zur Verbesserung der therapeutischen Versorgung depressiver Patienten beitragen. Der vorhandene Bedarf an neuen Antidepressiva zeigt sich auch in der Akzeptanz von Brintellix®: seit der Einführung werden bereits mehr als 20.000 Patienten behandelt.</p>	
<p>Grundlagen der Nutzenbewertung</p> <p>In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG (IQWiG 2015a) zusammenfassend die folgenden Aspekte aufgegriffen, auf die nachfolgend kurz und im weiteren Verlauf der Stellungnahme ausführlich eingegangen wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufteilung der Fragestellung in Akuttherapie und Rückfallprävention Das IQWiG führt an, dass sich aus der Fachinformation von Vortioxetin zwei Behandlungsphasen ergeben würden, in denen Vortioxetin zu bewerten sei, nämlich die „Akuttherapie“ und die „Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie“. Vortioxetin ist laut Fachinformation „zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“ zugelassen (Lundbeck/Brintellix® 2015). Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in Patienten in der Akuttherapie und Patienten in der Rückfallprophylaxe erschließt sich hieraus jedoch nicht, ebenso wenig wie aus den Beratungsgesprächen mit dem G-BA. Daher war eine Unterteilung in Behandlungsphasen im Dossier nicht erforderlich. ▪ Fehlende zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression 	<p>Für den indirekten Vergleich wurden Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen berücksichtigt. Aus dieser Auswahl ergibt sich, dass der pharmazeutische Unternehmer nur die akute Therapiephase betrachtet hat und keine Aussagen zur ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt) aus den Studien ableitbar sind.</p> <p>Das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer Major Depression umfasst die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt). Es ist davon auszugehen, dass nach einer initialen Behandlung mit einem Antidepressivum die Therapie kontinuierlich weitergeführt wird. Neben den Daten einer Therapiedauer von 6 bis 8 Wochen sind ebenfalls Daten zur Rückfallprophylaxe erforderlich.</p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist eine medikamentöse therapeutische Intervention in der Krankheitssituation „leichte Episode einer Major Depression“ medizinisch in der Re-</p>

Das IQWiG bemängelt, dass keine Daten zu Patienten mit leichter Depression vorgelegt wurden.

Gerade für diese Patientengruppe hat der G-BA jedoch gar keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da bei leichten depressiven Episoden Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung eingesetzt werden (GBA 2013a, GBA 2014).

- **Angebot einer Psychotherapie als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression**

Das IQWiG kritisiert, dass bei Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression keine Daten zur Kombination von Arzneimittel- und Psychotherapie vorgelegt wurden.

Das Angebot einer begleitenden Psychotherapie bei schweren depressiven Episoden ist jedoch weder nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Depression (NVL Depression) (DGPPN 2015), noch nach dem G-BA Beratungsgespräch verpflichtend (GBA 2013a, GBA 2014). Zudem entspricht diese zwar theoretisch mögliche Kombinationsbehandlung nicht der Versorgungsrealität bei gesetzlich Versicherten in Deutschland zu Beginn der Therapie, da Patienten erst nach ca. 6-monatiger Wartezeit Zugang zu einer psychotherapeutischen Versorgung erhalten. Die im Dossier dargestellten Daten entsprechen dem Versorgungsalltag in Deutschland.

- **Nicht-Berücksichtigung der direkten Vergleichsstudie Vortioxetin gegenüber Agomelatin, da Agomelatin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannt wurde**

Das IQWiG lehnt die vorgelegte direkte Vergleichsstudie Vortioxetin gegen Agomelatin ab, obwohl es sich um eine Zulassungsstudie handelt, da Agomelatin keine zweckmäßige Vergleichs-

gel nicht indiziert. Das zugelassene Anwendungsgebiet schließt jedoch den Einsatz von Vortioxetin bei Patienten mit leichter Episode einer Major Depression nicht aus.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von leichten depressiven Episoden wurde dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann.

In Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, klinischen Faktoren sowie der Patientenpräferenz finden zur Behandlung mittelgradiger depressiver Episoden psychotherapeutische Maßnahmen oder eine medikamentöse Therapie sowie – zur Behandlung schwerer Episoden – eine Kombination von Arzneimittel- und Psychotherapie Anwendung.

Dementsprechend soll bei schweren Episoden eine psychotherapeutische Behandlung angeboten werden. Diese stellte jedoch bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.

Agomelatin wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage mit Hinweisen auf eine Unterlegenheit gegenüber den SSRI in der Wirksamkeit bei der Akuttherapie nicht als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie be-

therapie sei.

Diese Vorgehensweise des IQWiG ist unverständlich, da das Institut selbst Agomelatin als relevanten Komparator im Indikationsgebiet Depression im Rahmen der Kosten-Nutzenbewertung bestimmt hat (IQWiG 2013). Im Ergebnis führt diese widersprüchliche Vorgehensweise dazu, dass das IQWiG die vorgelegten Daten überhaupt nicht bewertet und folglich klinische Daten auf dem höchsten Evidenzniveau vollständig ausschließt.

Die aktuelle NVL Depression sowie deren Vorgängerversion (DGPPN 2012, DGPPN 2015) benennen ausdrücklich keine Einzelwirkstoffe oder Wirkstoffgruppen als Mittel der Wahl. Dies bedeutet, dass nicht nur SSRI sondern eben auch Agomelatin als zweckmäßige Antidepressiva anzusehen sind.

Laut G-BA ist neben der Leitlinienrecherche auch die Marktpräsenz Kriterium zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (GBA 2013a). Mit Agomelatin wurden in den Jahren 2012 - 2014 konstant ca. 135.000 depressive Patienten pro Jahr zu Lasten der GKV behandelt. Die hohe Anzahl der mit Agomelatin behandelten Patienten bestätigt, dass der Wirkstoff für die Behandlung der Depression patientenindividuell eine große Bedeutung hat und daher eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

▪ **Bildung der Teilpopulationen Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit Vorbehandlung („switch“)**

Das IQWiG führt aus, dass die Unterteilung der im Versorgungsalltag regelhaft anzutreffenden Teilpopulationen von Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten mit Vorbehandlung („switch“), bei denen das Antidepressivum gewechselt wird, nicht nachvollziehbar sei.

Die im Dossier vorgenommene Unterteilung in diese beiden Patientengruppen entspricht hingegen dem klinischen Versorgungsalltag

wertet. Gleichzeitig besteht aufgrund der potentiellen Lebertoxizität ein im Vergleich der Therapiealternativen ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis. Zudem sollte der Wirkstoff aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht bei Patienten ≥ 75 Jahren angewendet werden.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei denen trotz adäquater pharmakologischer antidepressiver Vortherapie weiterhin mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht, und bei denen sowohl der behandelnde Arzt als auch die Patienten selbst einen

<p>und wird durch die Empfehlungen der NVL Depression bestätigt. Wenn bei Patienten trotz adäquater Primärtherapie weiterhin eine ausgeprägte Symptomatik besteht, ist der Wechsel des Antidepressivums die am häufigsten durchgeführte Strategie; es wird empfohlen, dann auf ein Antidepressivum aus einer anderen Substanzklasse zu wechseln (DGPPN 2015).</p>	<p>Wechsel des Antidepressivums anstreben.</p> <p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat. Die Daten zum Vergleich gegen Agomelatin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Vortioxetin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.</p>
<p>Aufgrund vorgeworfener methodischer Mängel hat das IQWiG den indirekten Vergleich gegenüber Citalopram abgelehnt. Die Kritikpunkte am methodischen Vorgehen von Lundbeck sind aber keinesfalls geeignet, eine Verwertbarkeit der vorgelegten Daten abzulehnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienselektion - Studiendauer: Das IQWiG kritisiert, dass nur klinische Studien mit einer Dauer von 6 - 8 Wochen in den Vergleich einbezogen wurden. Dieses Vorgehen folgt den Vorgaben der G-BA VerfO und der Dokumentenvorlage Modul4, nach denen nur ausreichend ähnliche Studien miteinander verglichen werden dürfen. Um die Vergleichbarkeit der Citalopram Studien mit den Vortioxetin Studien zu gewährleisten, welche eine Studiendauer von 6 - 8 Wochen aufweisen, 	<p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharma-</p>

wurden auf Seiten von Citalopram ebenfalls nur Studien mit einer Dauer von 6 - 8 Wochen eingeschlossen.

▪ **Studienselektion - Zulassungskonforme Dosierung:**

Das IQWiG kritisiert, dass angeblich nicht zulassungskonforme Dosierungen in den Vergleich eingegangen wären.

Alle im indirekten Vergleich verwendeten Dosierungen entsprechen der Zulassung. Auch in dieser Hinsicht ist der im Dossier dargestellte indirekte Vergleich methodisch korrekt.

▪ **Umgang mit erheblicher Heterogenität:**

Das IQWiG führt aus, dass die Erklärung der Heterogenität durch die Regionalität und die Berücksichtigung eines homogenen Studienpools mit europäischen Studien nicht ausreichend sei.

Die Heterogenität wurde gemäß den Vorgaben des G-BA untersucht. Bereits im EPAR (EMA 2013a) finden sich Hinweise, dass die Heterogenität durch die Dosierung oder Regionalität bedingt werden könnte. Diese Faktoren sind in der klinischen Forschung bekannt. Lundbeck hat daher die Heterogenität intensiv untersucht und gezeigt, dass diese durch die Regionalität erklärt werden kann. Die Ergebnisse von Studien mit Patienten aus Europa sind homogen und können somit in den indirekten Vergleich einbezogen werden. Die Verwendung von Studien aus Europa stellt darüber hinaus den Bezug zum deutschen Versorgungskontext sicher.

zeitischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war. Der pharmazeutische Unternehmer prüfte nicht, ob die ausgeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich geeignet sind.

Die initiale Dosierung von Vortioxetin beträgt laut Fachinformation 10 mg/Tag. Vortioxetin wurde je nach Studie in unterschiedlichen Dosierungen von 1 bis 20 mg/Tag verabreicht. Die Dosierung von Citalopram betrug je nach Studie 10 bis 60 mg/Tag. Die Studienarme mit nichtzulassungskonformen Dosierungen wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Dies waren die Arme mit Vortioxetin 1 oder 2,5 mg/Tag unabhängig vom Alter sowie 5 mg/Tag für Patienten < 65 Jahre und die Arme mit Citalopram 10 mg/Tag (für Patienten ≤ 65 Jahre) und 60 mg/Tag.

Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.

Nachweis des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram im indirekten Vergleich in der Patientengruppe „ohne derzeitige Vorbehandlung“

Der Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram wurde im Dossier (Modul 4A) gemäß der Methodik und den Vorgaben des G-BA in einem indirekten Vergleich belegt. Für den indirekten Vergleich wurde die vollständige, geeignete Evidenz berücksichtigt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet und sollten berücksichtigt werden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse zusammenfassend für die Patientengruppe „ohne Vorbehandlung“ mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression dargestellt (siehe Tab. 2). Alle Ergebnisse und Daten sind ausführlich im Dossier erläutert.

Tabelle 2: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Citalopram bei derzeit nicht vorbehandelten Patienten für die Zielpopulation mittelgradige bis schwere Episoden einer Major Depression.

Endpunkt	Effekt	Effektausprägung	Bewertung	Zusatznutzen
Veränderung der depressiven Symptomatik	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	zusätzlich 3,4 Punkte auf der MADRS Skala unter Vortioxetin	Effekt klinisch relevant	beträchtlicher Zusatznutzen
Ansprechrate	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	unter Vortioxetin eine um 29 %-Punkte höhere Ansprechrate (NNT = 3)	Effekt klinisch relevant	beträchtlicher Zusatznutzen
Remissionsrate	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	unter Vortioxetin eine um 29 %-Punkte höhere Ansprechrate (NNT = 3)	Effekt klinisch relevant	erheblicher Zusatznutzen
Veränderung kognitiver Fähigkeiten	Vortioxetin statistisch signifikant	Hedges' g (95%-KI) -0,261 (-0,452; -0,070)	Effekt klinisch relevant	geringer Zusatznutzen

Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.

	überlegen	p Wert = 0,0075		<p>Vortioxetin ist Citalopram bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression ohne derzeitige Vorbehandlung in den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate, Remission und Veränderung kognitiver Fähigkeiten statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Hinsichtlich der Verträglichkeit ist Vortioxetin mit Citalopram vergleichbar.</p>
<p>Zusatzanalysen zum indirekten Vergleich Vortioxetin gegenüber Citalopram</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden Zusatzanalysen erstellt. Mit Hinblick auf den indirekten Vergleich sind im Rahmen der Stellungnahme die folgenden weiterführenden Erläuterungen und Ergänzungen bedeutsam:</p> <p>Die Kritik des IQWiGs aufgreifend, den Studienpool des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt zu haben, hat Lundbeck alle weltweiten Citalopram-Studien in einer Zusatzanalyse eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Zusatzanalyse mit dem vom IQWiG geforderten erweiterten Studienpool bestätigen die Ergebnisse, welche bereits im Dossier vorgelegt wurden. Vortioxetin ist Citalopram in den Endpunkten Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate und Remissionsrate statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen.</p> <p>Für die Endpunkte Ansprechrate und Remissionsrate wurden zur vereinfachten Interpretation die im Dossier dargestellten Relativen Risiken in absolute Prozentwerte und NNT umgerechnet (NNT = Number Needed to Treat; siehe Ergebnisse Tab. 2). Vortioxetin erreichte sowohl im Ansprechen, als auch in der Remission eine um 29 Prozent-Punkte erhöhte Rate im Vergleich zu Citalopram (jeweils NNT = 3).</p>				<p>Die ergänzenden Unterlagen beinhalten Auswertungen der Endpunkte „Ansprechen“ und „Remission“ anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit ≥ 80 % Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.</p> <p>Weitere Analysen wurden zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat für die Endpunkte Ansprechen und Remission durchgeführt, außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ vorgelegt. Diese Analysen basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit wie oben dargelegt ungeeigneten Studienpool wie die Analysen im Dossier.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte</p>

<p>Auch die Einzel-Item Analysen des indirekten Vergleichs zu den kognitiven Fähigkeiten wurde durch eine Zusatzanalyse nochmals gestärkt. Anstelle der Verwendung von nur einem Item auf der MADRS Skala (Item 6 – Konzentrationsschwierigkeiten), wurden in der Zusatzanalyse noch die Items 7 (Antriebsmangel) und 8 (Gefühl der Gefühllosigkeit) der berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Zusatzanalyse bestätigen den im Dossier dargestellten statistisch signifikanten Vorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram ($p = 0,0006$).</p> <p>Die Zusatzanalysen sind im spezifischen Teil dieser Stellungnahme detailliert dargestellt.</p>	<p>indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
<p>Patientenrelevanter Nutzen von Vortioxetin in der Verbesserung kognitiver Funktionen</p> <p>Die kognitive Beeinträchtigung der Patienten ist ein bedeutsames Syndrom der Depression, das während der depressiven Episode aber auch als Residualsyndrom nach Remission vorliegen kann. Bei der antidepressiven Therapie sind beeinträchtigte kognitive Fähigkeiten zu berücksichtigen, weil sie das soziale Funktionsniveau und die Lebensqualität oder berufliche Leistungen bzw. Integration beeinträchtigen, aber auch das Risiko eines Rückfalls erhöhen können.</p> <p>Zusätzlich zu den Einzel-Item Analysen des indirekten Vergleichs belegen 2 Plazebo-kontrollierte klinische Studien den Effekt von Vortioxetin auf die kognitiven Fähigkeiten im Rahmen einer Depression. In der ersten klinischen Studie wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber der Plazebogruppe in der kognitiven Funktionsfähigkeit festgestellt (McIntyre et al. 2014). Der positive kognitive Effekt unter Vortioxetin ist klinisch relevant. Auch in der zweiten kontrollierten Studie besserte Vortioxetin die kognitive Funktionsfähigkeit statistisch signifikant stärker gegenüber Plazebo (Mahableshwarkar et al. 2015).</p> <p>Vortioxetin ist das erste und einzige Antidepressivum, für das die Ver-</p>	<p>Eine Major Depression kann mit relevanten Beeinträchtigungen der Kognition einhergehen. Zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ legt der pharmazeutische Unternehmer Daten im indirekten Vergleich vor, der jedoch aus den dargestellten Gründen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Da keine weiteren Vergleiche vorgelegt wurden, kann dieser Endpunkt nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die EMA hat die Anerkennung einer von der antidepressiven Wirkung unabhängigen Wirksamkeit von Vortioxetin auf die Kognition im Bewertungsverfahren abgelehnt.</p>

<p>besserung der kognitiven Funktionen im Text der Fachinformation bestätigt wurde (Lundbeck/Brintellix® 2015).</p>	
<p>Berücksichtigung weiterer Evidenz</p> <p>Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss gewährleisten, dass die vorhandene Evidenz berücksichtigt wird und keine relevanten Daten ausgeschlossen werden</p> <p>Nach § 7 Abs. 2 Satz 7 AM-NutzenV ist bei der Nutzenbewertung zu prüfen, welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppe belegt ist. Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt also für einzelne Patientengruppen jeweils gegenüber der nach den gesetzlichen Kriterien für diese Patientengruppe zu bestimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie oben ausgeführt, ist dabei – jedenfalls für vorbehandelte Patienten, die das Antidepressivum wechseln („switch“) – Agomelatin als zweckmäßige Vergleichstherapie anzuerkennen. Andernfalls würden Daten höchster Evidenz unberücksichtigt bleiben, obgleich die Verfahrensordnung des G-BA selbst direkten Vergleichsstudien den Vorrang einräumt und bestimmt, dass Zulassungsstudien für die erstmalige Bewertung grundsätzlich zugrunde zu legen sind.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in den Beratungen nach § 130b Abs. 7 SGB V die Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, da ein „leichter Trend“ für eine Empfehlung in den Leitlinien bestünde (GBA 2013a). In der für Deutschland maßgeblichen NVL Depression sowie der Vorgängerversion (DGPPN 2012, DGPPN 2015) hingegen wird aber gerade keine Empfehlung für eine bestimmte Wirkstoffgruppe oder einen einzelnen Wirkstoff abgegeben. Die NVL Depression ist der Konsens aller relevanten Fachgesellschaften und Gremien im Gesundheitswesen in Deutschland (neben den betroffenen medizinischen Fachgesellschaften sind u.a. die BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ bei der Erstellung eingebunden). Auch das IQWiG kommt im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva (IQWiG 2013) zum Ergebnis, dass in Deutschland viele Einzelwirkstoffe und</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Bei den Wirkstoffen aus der Gruppe der SSRI handelt es sich um Substanzen, die sich durch ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis auszeichnen. Unter Berücksichtigung der gut bekannten Nebenwirkungsprofile weisen die SSRI eine hohe Anwendungssicherheit sowie eine im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen geringere Notwendigkeit</p>

Wirkstoffgruppen bedeutsam in der Behandlung der Depression sind und nicht eine einzelne Wirkstoffgruppe oder ein Einzelwirkstoff. Daher benennt das IQWiG u.a. SSRI sowie Agomelatin als relevant im Indikationsgebiet Depression.

Nachweis des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Agomelatin im direkten Vergleich in der Patientengruppe mit Vorbehandlung („switch“)

Der Zusatznutzen wurde im Dossier (Modul 4B) entsprechend der Methodik und den Vorgaben des G-BA dargestellt. Hierbei wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen trotz adäquater Arzneimitteltherapie weiterhin eine mindestens mittelgradige depressive Symptomatik besteht und das initiale Antidepressivum gewechselt wird („switch“; mit Vorbehandlung), der Wirkstoff Agomelatin verwendet, da eine Zulassungsstudie als direkte Vergleichsstudie vorliegt (Montgomery et al. 2014). Dies entspricht auch dem Vorgehen im deutschen Versorgungsalltag und der NVL Depression, bei Nichtansprechen auf eine therapeutische Klasse (hier SSRI oder SNRI) die Substanzklasse zu wechseln (hier Agomelatin und Vortioxetin). Auch der G-BA führt in der VerfO aus, dass der Nachweis des Zusatznutzens vorrangig unter Verwendung von direkten Vergleichsstudien erfolgen soll (GBA 2015). Obgleich das IQWiG den Wirkstoff Agomelatin als relevanten Komparator im Indikationsgebiet Depression bestimmt und in die Kosten-Nutzenbewertung einbezieht (IQWiG 2013), lehnt es nun

eines ambulanten Therapiemonitorings auf. Zudem sind die SSRI aufgrund ihres langjährigen und umfangreichen Einsatzes mit hohen Versorgungsanteilen in der Behandlung von Depressionen in der praktischen Anwendung erprobt.

Agomelatin wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage mit Hinweisen auf eine Unterlegenheit gegenüber den SSRI in der Wirksamkeit bei der Akuttherapie nicht als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet. Gleichzeitig besteht aufgrund der potentiellen Lebertoxizität ein im Vergleich der Therapiealternativen ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis. Zudem sollte der Wirkstoff aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht bei Patienten ≥ 75 Jahren angewendet werden.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei denen 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.

Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-

Agomelatin als zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Diese inkonsistente und widersprüchliche Vorgehensweise führt dazu, dass das IQWiG die vorgelegten Daten überhaupt nicht bewertet und klinische Daten auf dem höchsten Evidenzniveau vollständig ausschließt. Diese Daten müssen jedoch bei der Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin einbezogen werden.

Nachfolgend sind die Ergebnisse zusammenfassend für die Patientengruppe mit Vorbehandlung („switch“) mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression dargestellt (siehe Tab. 3). Alle Ergebnisse und Daten sind ausführlich im Dossier erläutert.

Tabelle 3: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Agomelatin bei vorbehandelten Patienten („switch“) für die Zielpopulation mit mittelgradigen bis schweren Episoden einer Major Depression.

Endpunkt	Effekt	Effektausprägung	Bewertung	Zusatznutzen
Veränderung der depressiven Symptomatik	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	zusätzlich 2,16 Punkte auf der MADRS Skala unter Vortioxetin	Effekt klinisch relevant	beträchtlicher Zusatznutzen
Ansprechrate	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	unter Vortioxetin eine um 13,8 %-Punkte höhere Ansprechrate (NNT = 7)	Effekt klinisch relevant	beträchtlicher Zusatznutzen
Remissionsrate	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	unter Vortioxetin eine um 15,7 %-Punkte höhere Ansprechrate (NNT = 6)	Effekt klinisch relevant	erheblicher Zusatznutzen

Vortioxetin ist Agomelatin bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episoden einer Major Depression mit einer Vorbehandlung in den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate und Remission statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Hinsichtlich der Verträglichkeit ist Vortioxetin mit Agomelatin vergleichbar.

Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.

Die Daten zum Vergleich gegen Agomelatin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Vortioxetin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.

Nachweis des Zusatznutzens von Vortioxetin im direkten Vergleich gegenüber Escitalopram (SSRI) hinsichtlich sexueller Funktionsstörungen

Sexuelle Dysfunktionen treten bei 50-70% der depressiven Patienten auf und repräsentieren damit eine häufige und bedeutsame Nebenwirkung einer Therapie mit Antidepressiva. Besondere Relevanz hat diese Nebenwirkung, da sie die Compliance der Patienten nachteilig beeinflusst und somit zu einer Chronifizierung der Erkrankung beitragen kann. In einer direkten Vergleichsstudie wurde die klinisch bedeutsame Nebenwirkung der sexuellen Dysfunktion für Vortioxetin bei depressiven Patienten untersucht (Jacobsen et al. 2014). Patienten, die unter einem SSRI sexuelle Dysfunktionen entwickelten, wurden entweder auf Vortioxetin oder Escitalopram umgestellt. Etwa jeder zweite Patient wurde vor der Umstellung auf die Prüfmedikation mit Citalopram behandelt. Die unter SSRI-induzierter sexueller Dysfunktion leidenden Patienten wurden über einen Zeitraum von acht Wochen mit Vortioxetin oder Escitalopram behandelt. Vortioxetin war Escitalopram statistisch signifikant und klinisch relevant in der Reduktion der sexuellen Dysfunktion überlegen (siehe Tab. 4). Darüber hinaus verbessert Vortioxetin die unter Citalopram auftretenden sexuellen Dysfunktionen.

Tabelle 4: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Vortioxetin vs. Escitalopram durch die Verringerung sexueller Funktionsstörungen bei Patienten mit Episoden einer Major Depression, die stabil auf ein SSRI (Citalopram, Sertralin, Paroxetin) eingestellt sind und deren initiale Therapie wegen sexueller Funktionsstörungen gewechselt werden muss.

Endpunkt	Effekt	Effektausprägung	Bewertung	Zusatznutzen
Veränderung der sexuellen Funktionsstörungen	Vortioxetin statistisch signifikant überlegen	zusätzlich 2,2 Punkte auf der CSFQ-14 Skala unter Vortioxetin (NNT = 12)	Effekt klinisch relevant	Zusatznutzen belegt

Ferner wurde unter Vortioxetin kein Therapie-bedingtes spontanes unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich sexuelle Funktionsstörung be-

Die Studie zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion. Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die mittlere Änderung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48–4,02], p = 0,013). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges´ g lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05–0,48], p = 0,016). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37; 95 %-KI [0,93–2,03]; p = 0,112) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von ≥ 3 Punkten aufwiesen (OR 1,50; 95 %-KI [0,99–2,29]; p = 0,057) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

<p>richtet; im Gegensatz zur Therapie unter Escitalopram. Diese klinische Studie belegt nachhaltig und eindrucksvoll den Vorteil von Vortioxetin in einer für die antidepressive Therapie bedeutsamen Nebenwirkung.</p> <p>Nachweis des Zusatznutzens von Vortioxetin gegenüber Citalopram in der kardialen Sicherheit</p> <p>Es ist bekannt, dass Citalopram und auch andere Antidepressiva QT-Verlängerungen verursachen können. QT-Verlängerungen können zu einer gestörten Repolarisation des Herzmuskels und damit zu potentiell tödlich verlaufenden Herz-Arrhythmien führen. Ein entsprechender „Rote-Hand-Brief“ zu Citalopram wurde im Jahr 2011 versendet (Lundbeck 2011).</p> <p>Der Einfluss von Vortioxetin auf das QT-Intervall wurde an gesunden Probanden in einer Placebo- und aktive-Referenz-kontrollierten QT-Studie untersucht (Wang et al. 2013). Dabei zeigte Vortioxetin weder in der therapeutischen Dosierung von 10mg/Tag noch in der suprathera- peutischen Dosierung von 40mg/Tag einen Effekt auf die QT-Zeit im EKG. Die Studienergebnisse zeigen, dass Vortioxetin keinen Effekt auf die Repolarisation des Herzmuskels und die QT-Zeit hat und somit einen entscheidenden Vorteil in der kardialen Sicherheit vorweist. Der Vergleich der Fachinformationen von Citalopram und Vortioxetin deutet, unterstützt durch Ergebnisse aus klinischen Studien, auf eine bessere kardiale Sicherheit von Vortioxetin hin (Lundbeck/Brintellix® 2015, Lundbeck/Cipramil® 2014). Dies ist im Versorgungsalltag ein klinisch bedeutsamer Vorteil, da viele depressive Patienten eine kardiale Vorschädigung haben.</p>	<p>Für die Gruppe der Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder bei Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln liegt gemäß der Fachinformation der SSRI Citalopram und Escitalopram eine Gegenanzeige vor. In den Fachinformationen zu Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin werden Verlängerungen des QT-Intervalls als Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit thematisiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat allerdings im vorgelegten indirekten Vergleich diese Nebenwirkung nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.</p>
<p>Fazit:</p> <p>1. Die Depression ist eine komplexe, heterogene und vielschichtige Erkrankung. Trotz der bereits vorhandenen Therapiemöglichkeiten mit Antidepressiva besteht weiterhin ein großer Bedarf an zusätzlichen Medikamenten, da es notwendig ist die Behandlungsoptionen zu optimieren. Der therapeutische Bedarf kann durch multimodal wirkende Sub-</p>	

stanzen gedeckt werden.

2. Vortioxetin ist ein neues, innovatives Antidepressivum mit multimodalem Wirkmechanismus. Die Behandlung mit Vortioxetin erhöht die therapeutische Chance der Patienten auf die Behandlung anzusprechen (Response) und die Remission zu erreichen. Vortioxetin verringert darüber hinaus klinisch bedeutsam Kognitionsstörungen, die zu den häufigsten Symptomen bei Episoden einer Major Depression zählen. Auch das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, wie Verminderung sexueller Dysfunktion und kardiale Sicherheit werden positiv beeinflusst.

3. Die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram zeigt sich in patientenrelevanten Endpunkten wie Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate, Remissionsrate sowie Verbesserung kognitiver Fähigkeiten in der Zielpopulation der mittelgradig und schwer depressiven Patienten. Die Effekte werden in Sensitivitäts- und Zusatzanalysen bestätigt und sind somit konsistent und robust.

4. Zusätzlich zeigt Vortioxetin gegenüber Agomelatin eine statistisch signifikant und klinisch relevant stärkere Wirksamkeit in den Endpunkten Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprechrate und Remissionsrate in der Folgebehandlung nach erfolgloser Erstbehandlung mit einem SSRI oder SNRI.

5. In der Behandlung der Depression müssen individuelle Therapieentscheidungen getroffen werden, um die Behandlungsziele bei dieser komplexen Erkrankung zu erreichen. Dies bedeutet, dass patientenindi-

viduell Arzneimittel auszuwählen sind. Mit Vortioxetin steht Patienten und Ärzten eine dringend benötigte neue Therapieoption zur Verfügung, die zusätzlichen, beträchtlichen Nutzen bietet.	
--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Lundbeck Stellungnahme zur Nutzenbewertung Brintellix des IQWiG</p> <p>In der folgenden Stellungnahme belegt Lundbeck mit klinisch-medizinischen, methodischen und rechtlichen Argumenten, dass der im Dossier zu Vortioxetin (Brintellix®) vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber Citalopram methodisch korrekt durchgeführt wurde. Ferner belegen die Ergebnisse den Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram robust, konsistent und valide.</p> <p>Es wird gezeigt, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> a) die Studiendauer der eingeschlossenen Studien korrekt gewählt wurde, b) die Dosierungen der relevanten Studien im zulassungskonformen Spektrum liegt, c) die Heterogenität in den klinischen Studien gemäß G-BA Methodik erklärt wird, 	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> d) die Ähnlichkeit aller selektierten Vortioxetin Studien geprüft wurde, e) eine begleitende Psychotherapie bei schwerer Depression nicht verpflichtend ist, f) Agomelatin in der Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin als zusätzliche zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist, g) Die Aufteilung der Patientenpopulationen in „Patienten ohne Vorbehandlung“ und „Patienten mit Vorbehandlung“ sinnvoll ist und dem deutschen Versorgungsalltag entspricht, h) die Darstellung von Daten zur Rückfallprophylaxe nicht gefordert wurde, i) die Darstellung von Daten für Patienten mit einer leichten Depression nicht sinnvoll ist, j) die Größe der GKV-Zielpopulation im Versorgungsalltag adäquat abgebildet wird, k) die reale Behandlungsdauer in Deutschland zu berücksichtigen ist, l) die Wirkstoffmenge pro Behandlungstag gemäß G-BA Methodik dargestellt wird, m) der Einbezug weiterer relevanter direkter GKV-Kosten nötig ist, 	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>n) die Berechnung der Jahrestherapiekosten angepasst werden muss.</p> <p>Insgesamt wird gezeigt, dass der Zusatznutzen von Vortioxetin anhand nachvollziehbarer und valider Methodik gemäß G-BA Vorgaben belegt wurde.</p> <p>Im Folgenden nimmt Lundbeck ausführlich Stellung zu den vom IQWiG vorgebrachten Kritikpunkten. Die im Dossier vorgelegte Evidenz sowie neue, zusätzliche Analysen belegen den Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber Citalopram und Agomelatin robust. Die vollständige Evidenz von Vortioxetin und der dargestellte Zusatznutzen sind somit in der Entscheidungsfindung des G-BA zu berücksichtigen.</p>	
Seite 12	<p>Anmerkung:</p> <p>In Kapitel 2.3.1.1 „Studienpool“ der Dossierbewertung des IQWiG wurden „3 zusätzliche potenziell relevante Studien identifiziert. Lundbeck identifizierte diese Studien ebenfalls im Rahmen seiner Recherchen, schloss sie jedoch aufgrund sei-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ner Selektionskriterien hinsichtlich der Studiendauer (Einschränkung auf Studien mit einer Dauer von 6 - 8 Wochen, siehe Abschnitt 2.6.2.1) von der Bewertung aus.“ (IQWiG 2015a: 12).</p> <p>Die Grundvoraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien. Alle relevanten Vortioxetin Studien wurden mit einer Therapiedauer von 6 - 8 Wochen durchgeführt. Um eine ausreichend hohe Vergleichbarkeit der Vortioxetin und Citalopram Studien zu erreichen, wurden für den indirekten Vergleich ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von 6 - 8 Wochen berücksichtigt. Dieses Vorgehen gewährleistet die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Bei allen 3 vom IQWiG als potenziell relevant identifizierten Studien beträgt die Studiendauer 10 bzw. 12 Wochen. Lundbeck hält dieses Vorgehen nach wie vor für richtig und hält an einer Studiendauer von 10 bis 12 Wochen als einen adäquaten Ausschlussgrund fest.</p> <p>Darüber hinaus wird auch von der EMA und der WHO eine Studiendauer von 6 - 8 Wochen unterstützt. In der EMA Guideline „Guideline on clinical investigations of medicinal products in the</p>	<p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war. Der pharmazeutische Unternehmer prüfte nicht, ob die ausgeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich geeignet sind.</p> <p>Für den indirekten Vergleich wurden Studien mit einer Dauer von 6 bis 8 Wochen berücksichtigt. Aus dieser Auswahl ergibt sich, dass</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>treatment of depression” wird folgende Empfehlung für die Dauer der Akutstudien gegeben: “The duration of these trials usually is around 6 weeks (at least 4 weeks have been needed to clearly separate active treatment from placebo, in some programs 8 weeks have been studied).” (EMA 2013b).</p> <p>Die WHO stellt in “Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care” fest: “Antidepressants may take up to 6 – 8 weeks to have a full therapeutic effect.” (WHO 2009).</p> <p>Ziel der Akuttherapie ist die Remission. Dieses Ziel wird nach 8 Wochen erwartet (IQWiG 2011). Entsprechend ist die Dauer der Akuttherapie von 6 – 8 Wochen ausreichend.</p> <p>Nachfolgend werden die genannten drei Studien noch einmal detailliert und einzeln aufgeführt.</p> <p>Mathews et al. (2015):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Studie wurde erst nach der letzten Literaturrecherche zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vortioxetin publiziert. Die letzte Aktualisierung der Literaturrecherche zum 	<p>der pharmazeutische Unternehmer nur die akute Therapiephase betrachtet hat und keine Aussagen zur ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt) aus den Studien ableitbar sind.</p> <p>Das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer Major Depression umfasst die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt). Es ist davon auszugehen, dass nach einer initialen Behandlung mit einem Antidepressivum die Therapie kontinuierlich weitergeführt wird. Neben den Daten einer Therapiedauer von 6 bis 8 Wochen sind ebenfalls Daten zur Rückfallprophylaxe erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dossier wurde am 03. Februar 2015 durchgeführt, so dass die Vollpublikation von Mathews und Mitarbeitern nicht bei der klinischen Differenzierung berücksichtigt werden konnte.</p> <ol style="list-style-type: none">2. Die Studiendauer von 10 Wochen entspricht nicht dem Einschlusskriterium zur Studiendauer, das für die Erstellung des Dossiers verwendet wurde.3. Die Studie wurde in den USA durchgeführt (N = 54 US-Studienzentren, siehe Methodikteil der Vollpublikation). Die Studie hat somit keine Relevanz bei der Beurteilung des europäischen Versorgungskontexts. <p>Brown et al. (2005):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Studiendauer von 12 Wochen entspricht nicht dem Einschlusskriterium zur Studiendauer, das für die Erstellung des Dossiers verwendet wurde.2. Die Verwendung der Daten nach 12-wöchiger Therapie ist nicht möglich, da grundsätzlich eine Aufdosierung bis zu einer Tagesdosis von 60mg möglich war. Die Dosierung ist nicht zulassungskonform.	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lesperance et al. (2007) [CREATE-study]:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Studiendauer von 12 Wochen entspricht nicht dem Einschlusskriterium zur Studiendauer, das für die Erstellung des Dossiers verwendet wurde.2. Der primäre Endpunkt der Studie (Verlauf HAM-D 24) wurde telefonisch zu Therapiebeginn und nach 6 und 12 Wochen Therapie ermittelt (s. Kapitel „Blinding“, „Efficacy measures“). Die telefonische Befragung zur Patientenbeurteilung ist keine empfohlene und valide Vorgehensweise für die Skala HAM-D 24. Dies ergibt sich schon allein aus der Tatsache, dass einige der Items der Skala ausschließlich über die Beobachtung oder zumindest unter Berücksichtigung der Beobachtung des Patienten während des Interviews bewertet werden können, z.B. Item 9 Erregung mit zu bewertenden Symptomen wie „Zappeligkeit“, „Spielen mit den Fingern, Haaren usw.“, „Händeringen, Nägelbeißen ...“ oder Item 1 Depressive Stimmung „aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, ...“ . (CIPS 2005) <p>Insgesamt lässt sich also festhalten, dass eine detaillierte Auswer-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tung der vom IQWiG als potenziell relevant angesehen Studien (Lesperance et al. 2007, Mathews et al. 2015, Brown et al. 2005) zeigt, dass diese nicht ausreichend vergleichbar zu den bereits eingeschlossenen Studien sind, um im indirekten Vergleich von Vortioxetin und Citalopram Berücksichtigung zu finden. Die genannten Studien wären daher auch unabhängig von der Studiendauer aus dem Gesamtstudienpool auszuschließen gewesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Einschlusskriterium der Studiendauer von 6 - 8 Wochen für den indirekten Vergleich wurde korrekt gewählt. Die 3 Studien (Lesperance et al. 2007, Mathews et al. 2015, Brown et al. 2005) sind für den indirekten Vergleich nicht geeignet. Der im Dossier berücksichtigte Studienpool für den indirekten Vergleich ist vollständig.</p>	
Seite 13	<p>Anmerkung: In Kapitel 2.3.1.2 „Studiencharakteristika“ der Dossierbewertung des IQWiG wurde die Zulassungskonformität der in den indirekten Vergleich berücksichtigten Dosierungen von Vortioxetin und Citalopram kritisiert (IQWiG 2015a: 13).</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Bezug auf das Vortioxetin handelt es sich hierbei um die beiden Studien 303 und 304, in denen eine Dosierung von 5 mg/Tag verwendet wurde sowie um die Studien 305, CCT-002, CCT-003, 11492A und 11984A, in denen u.a. Vortioxetin 5 mg-Arme verwendet wurden. Bemängelt wird der Einsatz von Vortioxetin 5 mg/Tag unabhängig vom Alter der Patienten, d.h. $\geq 80\%$ der Patienten waren ≤ 65 Jahre alt. Das IQWiG argumentiert hier mit der Fachinformation und akzeptiert eine Dosierung von 5 mg/Tag ausschließlich bei Patienten ≥ 65 Jahre. Lundbeck folgt diesem Vorgehen nicht. In der Fachinformation zu Brintellix[®] (Wirkstoff: Vortioxetin) wird ausgeführt: „Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf maximal 20 mg Vortioxetin einmal täglich erhöht oder auf minimal 5 mg Vortioxetin einmal täglich gesenkt werden.“ (Lundbeck/Brintellix[®] 2015). Des Weiteren wird ausgeführt: „Darüber hinaus war Vortioxetin im Dosisbereich 5 – 20 mg/Tag nachweislich wirksam hinsichtlich des breiten Spektrums an depressiven Symptomen (bewertet anhand der Verbesserung in allen MADRS Einzelitem-Scores).“ (Lundbeck/Brintellix[®] 2015).</p> <p>Entsprechend ist auch die Behandlung von Patienten <65 Jahren mit einer Dosierung von 5 mg Vortioxetin pro Tag als zulassungs-</p>	<p>Die initiale Dosierung von Vortioxetin beträgt laut Fachinformation 10 mg/Tag. Vortioxetin wurde je nach Studie in unterschiedlichen Dosierungen von 1 bis 20 mg/Tag verabreicht. Die Dosierung von Citalopram betrug je nach Studie 10 bis 60 mg/Tag. Die Studienarme mit nichtzulassungskonformen Dosierungen wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Dies waren die Arme mit Vortioxetin 1 oder 2,5 mg/Tag unabhängig vom Alter sowie 5 mg/Tag für Patienten < 65 Jahre und die Arme mit Citalopram 10 mg/Tag (für Patienten ≤ 65 Jahre) und 60 mg/Tag.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konforme Behandlung anzusehen. Der Einschluss der o.g. Studien und Studienarme in den Gesamtstudienpool ist damit korrekt.</p> <p>Auch die Cochrane Collaboration folgt dem methodischen Vorgehen, die Tagesdosierung von 5mg in entsprechenden Analysen zu berücksichtigen. Die Cochrane Collaboration führt in einem Review über die Anwendung von Vortioxetin bei depressiven Patienten aus: „To increase the clinical applicability of the review, we will exclude treatment arms employing dosages below the lowest effective dose of 5 mg per day“ (Kösters/Ostuzzi/Barbui 2015).</p> <p>In Bezug auf das Citalopram wurde vom IQWiG kritisiert, dass in den Studien Fraguas 2009 und 97205, in denen ausschließlich Patienten >65 Jahre bzw. ≥75 Jahre untersucht wurden, die maximalen Dosierungen für diese Altersgruppe (10-20mg/Tag) überschritten wurden. Auf die Ergebnisse des im Nutzendossier vorgelegten indirekten Vergleichs von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram hat dieser Sachverhalt aber letztlich keinen Einfluss. Der Grund hierfür ist, dass die betroffenen Studien in Brasilien bzw. in den USA durchgeführt wurden und sie somit aufgrund der regionalen Hetero-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genität ohnehin nicht in den indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden können.</p> <p>Dennoch wurden im Rahmen dieser Stellungnahme aufgrund der Kritik des IQWiGs zusätzliche Analysen zum indirekten Vergleich mit allen (weltweiten) relevanten Citalopram Studien durchgeführt. In diesen zusätzlichen Analysen wurden die Studien Fraguas 2009 und 97205 aufgrund der Dosierungen von $\geq 20\text{mg/Tag}$ nicht eingeschlossen. Die Ergebnisse werden auf den Seiten 45-55 dieser Stellungnahme aufgeführt. Die Zusatzanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung der depressiven Symptomatik 2. Response und 3. Remission <p>zeigen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopam und bestätigen die im Dossier aufgeführten Ergebnisse und deren Sensitivitätsanalysen. Der Ausschluss der Studien Fraguas 2009 und 97205 hat keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs.</p>	<p>Die ergänzenden Unterlagen beinhalten Auswertungen der Endpunkte „Ansprechen“ und „Remission“ anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit $\geq 80\%$ Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Vortioxetin Dosierung von 5mg/Tag ist zulassungskonform. Die Studien 303 und 304 und die 5mg-Arme der Studien 305, CCT-002, CCT-003, 11492A und 11984A dürfen nicht aufgrund der Dosierung von 5mg/Tag aus dem relevanten Studienpool entfernt werden. Der im Dossier berücksichtigte Studienpool für den indirekten Vergleich ist vollständig.</p> <p>Die Citalopram Studien Fraguas 2009 und 97205 sind für den indirekten Vergleich nicht relevant. Die Studien wurden nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Der im Dossier berücksichtigte Studienpool für den indirekten Vergleich ist vollständig.</p>	
u.a. Seiten 5, 6, 17, 18, 19	<p>Anmerkung:</p> <p>In Kapitel 2.3.1.3 „Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien/Patienten für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs“ der Dossierbewertung des IQWiG wurde kritisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. die Auswahl der Studien auf der Seite von Vortioxetin (IQWiG 2015a: 5, 6, 18, 19) und b. die Auswahl der Studien auf der Seite von Citalopram 	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(IQWiG 2015a: 5, 17).</p> <p>Das IQWiG kritisiert, Lundbeck hätte prüfen müssen, inwieweit die Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorläge (IQWiG 2015a: 6, 19).</p> <p>Lundbeck hat in der Metaanalyse zwischen Vortioxetin und Plazebo die Gesamtheit der relevanten Studien (N=14) berücksichtigt. Beim metaanalytischen Vergleich des primären Endpunktes dieser Studien wurde eine bedeutsame Heterogenität festgestellt. Der primäre Endpunkt wurde für diesen Vergleich verwendet, da die Studien hinsichtlich der biometrischen Planung in diesem Endpunkt auf eine Differenzierung gepowert waren.</p> <p>Die Heterogenität der Vortioxetin Studien wurde daher anhand des primären Endpunktes der Studien festgestellt und erklärt. Die weiteren Endpunkte Response und Remission korrelieren mit dem primären Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik. Es kann also in diesen Endpunkten von einer ähnlichen Heterogenität ausgegangen werden. Das Vorliegen einer bedeutsamen Hetero-</p>	<p>Für den indirekten Vergleich schloss der pharmazeutische Unternehmer zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram ein. Im Weiteren nahm der pharmazeutische Unternehmer eine Auswahl von Studien für die Meta-Analysen innerhalb des indirekten Vergleichs vor. Er ging dabei in 2 Schritten vor. Zunächst betrachtete der pharmazeutische Unternehmer die Studien auf der Seite von Vortioxetin im Rahmen einer Meta-Analyse. Aufgrund von Heterogenitätsbetrachtungen für den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“ beschränkte der pharmazeutische Unternehmer den Studienpool auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation). Anschließend wählte er auf der Seite von Citalopram ebenfalls den Pool der Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation aus, obwohl im Gesamtpool der Citalopram-Studien keine Heterogenität vorlag. Die vom Unternehmer vorgenommene</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>genität im primären Endpunkt weist auf eine generelle Heterogenität der Ergebnisse der Studien hin. Auf eine Untersuchung der Heterogenität weiterer Endpunkte wurde daher verzichtet.</p> <p>Die Meta-Analyse wurde entsprechend den Vorgaben des G-BA durchgeführt und anschließend erfolgte eine Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse (GBA 2013c). Diese Einschätzung erfolgte, ebenfalls basierend auf den Vorgaben des G-BA anhand des Maßes I^2 und des p-Wertes. Ist eine bedeutsame Heterogenität vorhanden so „... soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten.“ (GBA 2013c: 15). Diesen methodischen Ansatz hat Lundbeck befolgt.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass Lundbeck lediglich für die Faktoren Dosis und Region eine Überprüfung der Heterogenitätsbetrachtung durchführt (IQWiG 2015a: 6, 19).</p> <p>Gemäß G-BA Dokumentenvorlage soll bei bedeutsamer Heterogenität untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität mög-</p>	<p>Selektion der Studien führte insgesamt dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Hetero-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>licherweise</u> erklären könnten. Auch diesem Vorgehen ist Lundbeck gefolgt. Hinweise für Faktoren, die die Heterogenität der Ergebnisse möglicherweise erklären könnten finden sich im EPAR von Brintellix® (EMA 2013a). Auch in der klinischen Forschung sind die Faktoren Dosierung und Regionalität bekannt für Ursachen einer Heterogenität (Übersicht: Möller 2014). Entsprechend hat Lundbeck diese Faktoren untersucht. Es zeigte sich, dass die Heterogenität nicht durch die Dosierung, aber durch die Regionalität erklärt werden kann.</p> <p>Lundbeck ist sogar noch einen Schritt weiter in die Tiefe gegangen und hat mithilfe einer validierten und methodisch akzeptierten Clusteroptimierung weitere Faktoren, die die Heterogenität beeinflussen können, untersucht (Brieden/Pogarell 2014). In diesem Ansatz wurden die folgenden Faktoren berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Region der Studiendurchführung - Medikation - Body Mass Index (BMI) - MADRS-Gesamtwert - CGI-S - Dauer der gegenwärtigen depressiven Episode 	<p>genität bei weiteren Endpunkten vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle des Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht - Alter - primärer Grund für den Studienabbruch <p>Das IQWiG kritisiert, dass Lundbeck prüfen müsste, inwieweit andere Faktoren (z.B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können. Aus der o.a. Liste geht hervor, dass diese Faktoren und sogar weitere Variablen diesbezüglich geprüft wurden. In der Analyse (Brieden/Pogarell 2014) wurden möglichst homogene Patiententeilkollektive untersucht, die mit einem innovativen Clusteralgorithmus (dessen Entwicklung und Analyse mit dem weltweit ausgeschriebenen EURO Excellence in Practice Award 2013 preisgekrönt wurde) unter zu Hilfenahme der globalen individuellen Patientendaten berechnet wurden. Innerhalb der Cluster fanden sich Auffälligkeiten, die auf regionale Heterogenität hindeuteten. Eine detaillierte Untersuchung klinischer und soziodemografischer Variablen im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Ansprechen und Remission ergab übereinstimmende Evidenzen Mittels der multivariaten Clusteranalysen. Es wurden Differenzen in folgenden Variablen dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht 	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Alter - Abbruch der Therapie - Plazebo-Responseraten sowie - Klinischer Parameter wie Body Mass Index (BMI) <p>Korrespondierende Strukturen sind in der Literatur bekannt als Parameter, die den therapeutischen Effekt beeinflussen (Khin et al. 2011, Stein et al. 2006).</p> <p>Das resultierende Fazit des IQWiG, dass die vorliegende Evidenz massiv und ohne überzeugende Begründung eingeschränkt wurde, ist falsch und wird von Lundbeck zurückgewiesen. Die Nutzenbewertung von Vortioxetin wurde auf Basis der Anforderungen des G-BA durchgeführt. Es wurden mehrere Faktoren hinsichtlich eines etwaigen Einfluss auf die Heterogenität geprüft. Der Faktor Region erklärt die Heterogenität. Darüber hinaus werden Variablen identifiziert, die diese Heterogenität weiterführend erklären.</p> <p>Weiterhin kritisiert das IQWiG, Lundbeck habe die Möglichkeit gehabt, die Ergebnisse der Teilpopulationen der europäischen Patien-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte nicht, welche dieser einzelnen Faktoren bei der Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich anstelle des Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen oder ggf. zusätzlich zu betrachten gewesen wären.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten aus den 5 Studien zu Vortioxetin mit einem relevantem Anteil Europäer (zwischen 50 und 70%) in die Analyse einzubeziehen, da Lundbeck Zugriff auf die patientenindividuellen Daten hat (IQWiG 2015a: 18).</p> <p>Der Nachweis des Zusatznutzens soll laut G-BA Verfahrensordnung vorrangig anhand von randomisierten, verblindeten und kontrollierten Studien vorgenommen werden, „die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt worden sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind“.</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Dokumentenvorlage zu Modul 4 an, dass Studien dann in eine Meta-Analyse zusammengefasst werden sollen, wenn diese sich aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind.</p> <p>Der G-BA erwähnt weder in der Verfahrensordnung, noch in der Dokumentenvorlage zum Dossier zur Nutzenbewertung die Berücksichtigung von Teilpopulationen aus Studien. Lundbeck ist bei dem</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachweis des Zusatznutzens den Vorgaben des G-BA gefolgt und berücksichtigt randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, ohne diese in Teilpopulationen aufzutrennen.</p> <p>Das IQWiG selbst schließt Studien nur dann in eine Nutzenbewertung ein, wenn mindestens 80% der Studienpopulation den Einschlusskriterien entspricht (IQWiG 2015b). Liegt der Prozentsatz der relevanten Population unterhalb von 80%, werden die Studien nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen. In den vom IQWiG zitierten Studien lagen solchen Subgruppenanalysen jedoch nicht vor. Die Verwendung von patientenindividuellen Daten hingegen, wie vom IQWiG vorgeschlagen, hätte den Verlust der Randomisierung zur Folge gehabt.</p> <p>Des Weiteren kritisiert das IQWiG, Lundbeck hätte „zumindest durch Sensitivitätsanalysen untersuchen müssen, ob die Ergebnisse durch den Ausschluss der Studien mit einem relevanten Anteil an Europäern beeinflusst werden.“ (IQWiG 2015a: 19).</p> <p>Sensitivitätsanalysen sollen zur Einschätzung der Robustheit der</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse durchgeführt werden (GBA 2013c, Dokumentvorlage Modul 4). Sie dienen also der Bestätigung, dass eine aus zwei oder mehreren ausgewählte Methode <u>keinen</u> relevanten Effekt auf das Ergebnis hat. Beispielsweise sei hier die im Dossier dargestellten Sensitivitätsanalysen der LOCF und OC Imputationsmethode zu nennen. Im Falle des Einschlusses von Studien mit einem EU-Patientenanteil von unter 80% jedoch ist eine Beeinflussung eben aufgrund der zuvor festgestellten regionalen Heterogenität zu erwarten. Eine Sensitivitätsanalyse mit zusätzlichen heterogenen Studien verfehlt an dieser Stelle seinen Sinn und wurde daher nicht durchgeführt.</p> <p>Das IQWiG kritisiert weiter, Lundbeck untersuche nicht, welche einzelnen Faktoren gegebenenfalls die regionale Heterogenität erklären können (IQWiG 2015a: 19). Hierzu ist anzumerken, dass der G-BA in der Dossiervorlage nicht fordert, dass nachdem ein die Heterogenität erklärende Faktor gefunden wurde, nun auch noch einzelne Faktoren analysiert werden müssten, welche den die Heterogenität erklärenden Faktor möglicherweise erklären.</p>	<p>Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte Heterogenität nicht in Hinblick auf die weiteren potenziellen Effektmodifikatoren, die er z.B. in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) nennt. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer zumindest für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren Dosierung und Regionalität waren in Modul 4 A im Abschnitt zur Spezifikation möglicher Effektmodifikatoren (4.2.5.5) nicht genannt.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In seinem eigenen Methodenpapier (IQWiG 2015b) beschreibt das IQWiG in Abschnitt 8.3.8 ebenfalls, dass in einem Fall zu großer Heterogenität die Ursache hierfür untersucht werden sollte, führt aber nicht aus, dass auch dann noch nach weiteren Ursachen einer Heterogenität gesucht werden soll, wenn – wie im Beispiel von Vortioxetin – die Region die beobachtete Heterogenität vollständig erklärt.</p> <p>Auch analysiert das IQWiG in seiner eigenen, über einen Zeitraum von 8 Jahren erstellten Kosten-Nutzen-Analyse verschiedener Antidepressiva nicht, warum bestimmte Faktoren eine Heterogenität verursachen. Beispielsweise wurde beim Vergleich von Venlafaxin und Plazebo eine bedeutsame Heterogenität festgestellt (IQWiG 2013: 505). Diese Heterogenität wurde auf das unterschiedliche Verzerrungspotenzial der Studien zurückgeführt. Es wurde jedoch nicht näher ausgeführt, welche Faktoren genau das Verzerrungspotenzial beeinflussen und somit die Heterogenität verursachen könnten. Wenn aber in einem Zeitraum von 8 Jahren eine solche Untersuchung nicht möglich ist, kann sie sicherlich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auch nicht verlangt werden.</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG ist die Vorgehensweise, auch für Citalopram nur Studien mit mindestens 80% europäischer Patienten zu berücksichtigen (IQWiG 2015a: 5, 17, 18).</p> <p>Hier muss wieder auf die Forderung des G-BA verwiesen werden, dass nur Ergebnisse aus Studien miteinander verglichen werden sollen, welche aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Da aus ausführlich dargelegten Gründen auf Seiten von Vortioxetin nur homogenen Studien mit mindestens 80% europäischen Patienten berücksichtigt wurden, wurde aus Gründen der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich Vortioxetin versus Citalopram ebenfalls ausschließlich Citalopram Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (mindestens 80 %) verwendet. Hiermit ist eine ausreichende Vergleichbarkeit der Vortioxetin- und Citalopram-Studienpopulation und auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.</p> <p>Dennoch wurden im Rahmen dieser Stellungnahme aufgrund der</p>	<p>Das IQWiG wurde mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten ergänzenden Auswertungen des indirekten Vergleichs beauftragt.</p> <p>Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vor-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kritik des IQWiG zusätzliche Analysen des indirekten Vergleichs mit allen (weltweiten) relevanten Citalopram Studien durchgeführt (Schnitker 2015c).</p> <p>In diesen zusätzlichen Analysen wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte geprüft:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung der depressiven Symptomatik 2. Ansprechrate 3. Remissionsrate <p>Die Endpunkte wurden, wie im Dossier zur Nutzenbewertung, in Clusteranalysen der kombinierten Dosierungen geprüft, d.h. es wurden die Ergebnisse aus den psychometrischen Skalen HAM-D und MADRS gemeinsam ausgewertet. Dieses Vorgehen gewährleistet, dass die gesamte Evidenz in der Analyse verwendet werden kann. Die Analysen wurden für die Zielpopulation der mittelgradigen und schwer depressiven Patienten durchgeführt.</p> <p>Aus dem globalen Studienpool der Citalopram-Studien wurden die Studien Fraguas 2009 und 97205 aufgrund der Dosierungen von \geq</p>	<p>tioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>															
	<p>20mg/Tag nicht eingeschlossen. Die modifizierte Studienselektion umfasst somit acht Citalopram-Studien. Im metaanalytischen Vergleich zwischen Citalopram und Plazebo wird eine weitestgehend Homogenität registriert.</p> <p>Tabelle 5: Heterogenität im metaanalytischen Vergleich der Plazebo-kontrollierten Citalopram-Studien (N= 8).</p> <table border="1" data-bbox="280 821 1131 1197"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Heterogenität</th> </tr> <tr> <th>I²-Wert</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Veränderung der depressiven Symptomatik</td> <td>0,0%</td> <td>0,7848</td> </tr> <tr> <td>Ansprechrate</td> <td>33,5%</td> <td>0,1851</td> </tr> <tr> <td>Remissionsrate</td> <td>0,0%</td> <td>0,6307</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der Vergleich der Metaanalysen mit dem europäischen Studienpool, wie im Dossier zur Nutzenbewertung verwendet, und dem globalen Studienpool, wie vom IQWiG angeregt, zeigt weitestge-</p>	Endpunkt	Heterogenität		I ² -Wert	p-Wert	Veränderung der depressiven Symptomatik	0,0%	0,7848	Ansprechrate	33,5%	0,1851	Remissionsrate	0,0%	0,6307	
Endpunkt	Heterogenität															
	I ² -Wert	p-Wert														
Veränderung der depressiven Symptomatik	0,0%	0,7848														
Ansprechrate	33,5%	0,1851														
Remissionsrate	0,0%	0,6307														

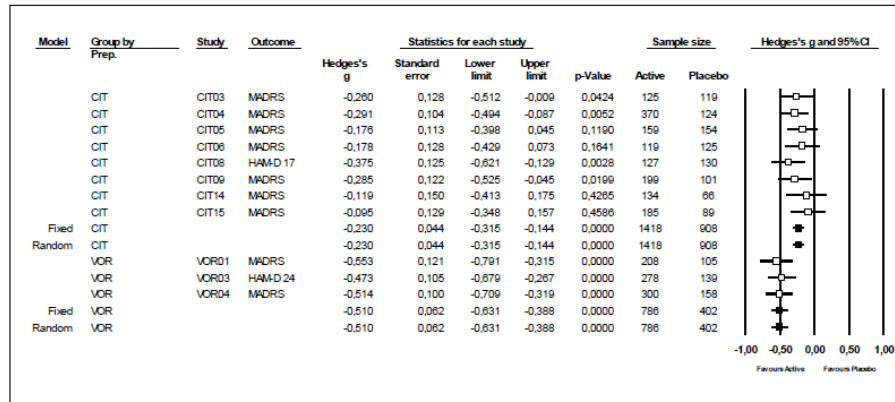
Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<p>hend vergleichbare Heterogenität; obgleich mit einer ausgeprägteren Heterogenität in der Ansprechrate</p> <p>Tabelle 6: Vergleich zur Heterogenität und Effektstärke in den Metaanalysen mit europäischen und globalen Studienpool.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">Studien</th> <th rowspan="2">Effektmaß</th> <th colspan="2">Heterogenität</th> <th rowspan="2">Effekt (p-Wert)</th> </tr> <tr> <th>I²-Wert</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Veränderung depressiver Symptomatik</td> </tr> <tr> <td>Studienpool EU</td> <td>4</td> <td>Hedges' g</td> <td>0,0%</td> <td>0,4025</td> <td>-0,197 (0.0020)</td> </tr> <tr> <td>Studienpool Global</td> <td>8</td> <td>Hedges' g</td> <td>0,0%</td> <td>0,7848</td> <td>-0,230 (<0.0001)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ansprechrate</td> </tr> <tr> <td>Studienpool EU</td> <td>4</td> <td>Relatives Risiko</td> <td>2,7%</td> <td>0,3788</td> <td>1,168 (0.0137)</td> </tr> <tr> <td>Studienpool Global</td> <td>8</td> <td>Relatives Risiko</td> <td>33,5%</td> <td>0,1851</td> <td>1,257 (0.0008)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Remissionsrate</td> </tr> <tr> <td>Studienpool EU</td> <td>3</td> <td>Relatives Risiko</td> <td>0,0%</td> <td>0,6307</td> <td>1,044 (0.5654)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Studien	Effektmaß	Heterogenität		Effekt (p-Wert)	I ² -Wert	p-Wert	Veränderung depressiver Symptomatik						Studienpool EU	4	Hedges' g	0,0%	0,4025	-0,197 (0.0020)	Studienpool Global	8	Hedges' g	0,0%	0,7848	-0,230 (<0.0001)	Ansprechrate						Studienpool EU	4	Relatives Risiko	2,7%	0,3788	1,168 (0.0137)	Studienpool Global	8	Relatives Risiko	33,5%	0,1851	1,257 (0.0008)	Remissionsrate						Studienpool EU	3	Relatives Risiko	0,0%	0,6307	1,044 (0.5654)	
Parameter	Studien				Effektmaß	Heterogenität		Effekt (p-Wert)																																																		
		I ² -Wert	p-Wert																																																							
Veränderung depressiver Symptomatik																																																										
Studienpool EU	4	Hedges' g	0,0%	0,4025	-0,197 (0.0020)																																																					
Studienpool Global	8	Hedges' g	0,0%	0,7848	-0,230 (<0.0001)																																																					
Ansprechrate																																																										
Studienpool EU	4	Relatives Risiko	2,7%	0,3788	1,168 (0.0137)																																																					
Studienpool Global	8	Relatives Risiko	33,5%	0,1851	1,257 (0.0008)																																																					
Remissionsrate																																																										
Studienpool EU	3	Relatives Risiko	0,0%	0,6307	1,044 (0.5654)																																																					

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="286 528 1151 608"> <tr> <td>Studienpool Global</td> <td>3</td> <td>Relatives Risiko</td> <td>0,0%</td> <td>0,6307</td> <td>1,044 (0.5654)</td> </tr> </table> <p>Die acht Citalopram-Studien wurden für den indirekten Vergleich mit den im Dossier bereits ausführlich dargestellten Vortioxetin-Studien verglichen (N = 3). Auch dieser Vergleich wurde mit den drei oben angeführten patientenrelevanten Endpunkten Veränderung der depressiven Symptomatik, Ansprech- und Remissionsrate durchgeführt.</p> <p>1. Zusatzanalysen zum Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“</p> <p>Abbildung 1: Indirekter Vergleich zum Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik</p>						Studienpool Global	3	Relatives Risiko	0,0%	0,6307	1,044 (0.5654)	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
Studienpool Global	3	Relatives Risiko	0,0%	0,6307	1,044 (0.5654)								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---



Die Heterogenität der Vortioxetin-Studien (I^2 : 0,0%; $p = 0.8824$) und der Citalopram-Studien (I^2 : 0,0%; $p = 0.7848$) ermöglicht die Durchführung eines indirekten Vergleiches. Es wird eine Behandlungsdifferenz zugunsten von Vortioxetin registriert (Hedges's g: -0.280; 95%CI -0.429/-0.131; $p = 0.0002$). In diesem indirekten Vergleich ist die Veränderung der depressiven Symptomatik unter einer Behandlung mit Vortioxetin statistisch signifikant stärker ausgeprägt als unter der Behandlung mit Citalopram.

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Zusatzanalysen bestätigen die Resultate, die im Dossier zur Nutzenbewertung aufgeführt wurden. Die Ergebnisse der Zusatzanalysen und die Daten aus dem Dossier sind in Tab. 7 aufgeführt.</p>	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																																																																																
	<p>2. Zusatzanalysen zum Endpunkt „Ansprechrate“</p> <p>Abbildung 2: Indirekter Vergleich zum Endpunkt Ansprechrate</p> <div data-bbox="280 655 1155 1070"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Model</th> <th rowspan="2">Group by Prep.</th> <th rowspan="2">Study</th> <th rowspan="2">Outcome</th> <th colspan="4">Statistics for each study</th> <th colspan="2">Responder / Total</th> <th rowspan="2">Risk ratio and 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Risk ratio</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> <th>p-Value</th> <th>Active</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT03</td> <td>MADRS</td> <td>1,644</td> <td>1,162</td> <td>2,328</td> <td>0,0050</td> <td>57 / 125</td> <td>33 / 119</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT05</td> <td>MADRS</td> <td>1,142</td> <td>0,900</td> <td>1,450</td> <td>0,2750</td> <td>79 / 159</td> <td>67 / 154</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT08</td> <td>HAM-D 17</td> <td>1,425</td> <td>1,095</td> <td>1,855</td> <td>0,0085</td> <td>71 / 127</td> <td>51 / 130</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT09</td> <td>MADRS</td> <td>1,438</td> <td>1,071</td> <td>1,931</td> <td>0,0158</td> <td>102 / 199</td> <td>36 / 101</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT14</td> <td>MADRS</td> <td>1,144</td> <td>0,871</td> <td>1,504</td> <td>0,3335</td> <td>79 / 134</td> <td>34 / 66</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT15</td> <td>MADRS</td> <td>1,056</td> <td>0,853</td> <td>1,308</td> <td>0,6144</td> <td>112 / 185</td> <td>51 / 89</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fixed</td> <td>CIT</td> <td></td> <td></td> <td>1,240</td> <td>1,114</td> <td>1,381</td> <td>0,0001</td> <td>500 / 929</td> <td>272 / 659</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Random</td> <td>CIT</td> <td></td> <td></td> <td>1,257</td> <td>1,100</td> <td>1,435</td> <td>0,0008</td> <td>500 / 929</td> <td>272 / 659</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>VOR</td> <td>VOR01</td> <td>MADRS</td> <td>1,504</td> <td>1,192</td> <td>1,898</td> <td>0,0006</td> <td>140 / 208</td> <td>47 / 105</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>VOR</td> <td>VOR03</td> <td>HAM-D 24</td> <td>2,063</td> <td>1,486</td> <td>2,864</td> <td>0,0000</td> <td>132 / 278</td> <td>32 / 139</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>VOR</td> <td>VOR04</td> <td>MADRS</td> <td>1,838</td> <td>1,439</td> <td>2,347</td> <td>0,0000</td> <td>178 / 300</td> <td>51 / 158</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fixed</td> <td>VOR</td> <td></td> <td></td> <td>1,732</td> <td>1,491</td> <td>2,012</td> <td>0,0000</td> <td>450 / 786</td> <td>130 / 402</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Random</td> <td>VOR</td> <td></td> <td></td> <td>1,745</td> <td>1,461</td> <td>2,084</td> <td>0,0000</td> <td>450 / 786</td> <td>130 / 402</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Die Heterogenität der Vortioxetin-Studien (I^2: 26,8%; $p = 0.2549$) ermöglicht die Durchführung eines indirekten Vergleiches. In dem für die Zusatzanalysen modifizierten Studienpool der Citalopram-Studien Studien (I^2: 33,5%; $p = 0.1851$) wird Heterogenität beobachtet. Im indirekten Vergleich wird eine Behandlungsdifferenz zugunsten von Vortioxetin registriert (Relatives Risiko: 1,389;</p>	Model	Group by Prep.	Study	Outcome	Statistics for each study				Responder / Total		Risk ratio and 95% CI	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo		CIT	CIT03	MADRS	1,644	1,162	2,328	0,0050	57 / 125	33 / 119			CIT	CIT05	MADRS	1,142	0,900	1,450	0,2750	79 / 159	67 / 154			CIT	CIT08	HAM-D 17	1,425	1,095	1,855	0,0085	71 / 127	51 / 130			CIT	CIT09	MADRS	1,438	1,071	1,931	0,0158	102 / 199	36 / 101			CIT	CIT14	MADRS	1,144	0,871	1,504	0,3335	79 / 134	34 / 66			CIT	CIT15	MADRS	1,056	0,853	1,308	0,6144	112 / 185	51 / 89		Fixed	CIT			1,240	1,114	1,381	0,0001	500 / 929	272 / 659		Random	CIT			1,257	1,100	1,435	0,0008	500 / 929	272 / 659			VOR	VOR01	MADRS	1,504	1,192	1,898	0,0006	140 / 208	47 / 105			VOR	VOR03	HAM-D 24	2,063	1,486	2,864	0,0000	132 / 278	32 / 139			VOR	VOR04	MADRS	1,838	1,439	2,347	0,0000	178 / 300	51 / 158		Fixed	VOR			1,732	1,491	2,012	0,0000	450 / 786	130 / 402		Random	VOR			1,745	1,461	2,084	0,0000	450 / 786	130 / 402		
Model	Group by Prep.					Study	Outcome	Statistics for each study					Responder / Total		Risk ratio and 95% CI																																																																																																																																																			
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value			Active	Placebo																																																																																																																																																									
	CIT	CIT03	MADRS	1,644	1,162	2,328	0,0050	57 / 125	33 / 119																																																																																																																																																									
	CIT	CIT05	MADRS	1,142	0,900	1,450	0,2750	79 / 159	67 / 154																																																																																																																																																									
	CIT	CIT08	HAM-D 17	1,425	1,095	1,855	0,0085	71 / 127	51 / 130																																																																																																																																																									
	CIT	CIT09	MADRS	1,438	1,071	1,931	0,0158	102 / 199	36 / 101																																																																																																																																																									
	CIT	CIT14	MADRS	1,144	0,871	1,504	0,3335	79 / 134	34 / 66																																																																																																																																																									
	CIT	CIT15	MADRS	1,056	0,853	1,308	0,6144	112 / 185	51 / 89																																																																																																																																																									
Fixed	CIT			1,240	1,114	1,381	0,0001	500 / 929	272 / 659																																																																																																																																																									
Random	CIT			1,257	1,100	1,435	0,0008	500 / 929	272 / 659																																																																																																																																																									
	VOR	VOR01	MADRS	1,504	1,192	1,898	0,0006	140 / 208	47 / 105																																																																																																																																																									
	VOR	VOR03	HAM-D 24	2,063	1,486	2,864	0,0000	132 / 278	32 / 139																																																																																																																																																									
	VOR	VOR04	MADRS	1,838	1,439	2,347	0,0000	178 / 300	51 / 158																																																																																																																																																									
Fixed	VOR			1,732	1,491	2,012	0,0000	450 / 786	130 / 402																																																																																																																																																									
Random	VOR			1,745	1,461	2,084	0,0000	450 / 786	130 / 402																																																																																																																																																									

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																																																																						
	<p>95%CI 1,112/1,734; p = 0.0037). Die Ansprechrate ist unter einer Behandlung mit Vortioxetin statistisch signifikant stärker ausgeprägt als unter der Behandlung mit Citalopram.</p> <p>Die Zusatzanalysen bestätigen die Resultate, die im Dossier zur Nutzenbewertung aufgeführt wurden. Die Ergebnisse der Zusatzanalysen und die Daten aus dem Dossier sind in Tab. 7 aufgeführt.</p> <p>3. Zusatzanalysen zum Endpunkt „Remissionsrate“</p> <p>Abbildung 3: Indirekter Vergleich zum Endpunkt Remissionsrate</p> <div data-bbox="280 1018 1153 1343"> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Model</th> <th rowspan="2">Group by Prep.</th> <th rowspan="2">Study</th> <th rowspan="2">Outcome</th> <th colspan="4">Statistics for each study</th> <th colspan="2">Remitter / Total</th> <th rowspan="2">Risk ratio and 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Risk ratio</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> <th>p-Value</th> <th>Active</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT05</td> <td>MADRS LE 12</td> <td>0,969</td> <td>0,739</td> <td>1,269</td> <td>0,8165</td> <td>63 / 159</td> <td>63 / 154</td> <td rowspan="10"> </td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT14</td> <td>MADRS LE 12</td> <td>1,176</td> <td>0,873</td> <td>1,584</td> <td>0,2874</td> <td>74 / 134</td> <td>31 / 66</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CIT</td> <td>CIT15</td> <td>MADRS LE 12</td> <td>1,030</td> <td>0,825</td> <td>1,284</td> <td>0,7964</td> <td>107 / 185</td> <td>50 / 89</td> </tr> <tr> <td>Fixed</td> <td>CIT</td> <td></td> <td></td> <td>1,044</td> <td>0,900</td> <td>1,211</td> <td>0,5654</td> <td>244 / 478</td> <td>144 / 309</td> </tr> <tr> <td>Random</td> <td>CIT</td> <td></td> <td></td> <td>1,044</td> <td>0,900</td> <td>1,211</td> <td>0,5654</td> <td>244 / 478</td> <td>144 / 309</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VOR</td> <td>VOR01</td> <td>MADRS LE 10</td> <td>1,839</td> <td>1,301</td> <td>2,599</td> <td>0,0006</td> <td>102 / 208</td> <td>28 / 105</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VOR</td> <td>VOR03</td> <td>HAM-D 17 LE 7</td> <td>2,094</td> <td>1,262</td> <td>3,473</td> <td>0,0042</td> <td>67 / 278</td> <td>16 / 139</td> </tr> <tr> <td></td> <td>VOR</td> <td>VOR04</td> <td>MADRS LE 10</td> <td>1,931</td> <td>1,354</td> <td>2,753</td> <td>0,0003</td> <td>110 / 300</td> <td>30 / 158</td> </tr> <tr> <td>Fixed</td> <td>VOR</td> <td></td> <td></td> <td>1,922</td> <td>1,539</td> <td>2,401</td> <td>0,0000</td> <td>279 / 786</td> <td>74 / 402</td> </tr> <tr> <td>Random</td> <td>VOR</td> <td></td> <td></td> <td>1,922</td> <td>1,539</td> <td>2,401</td> <td>0,0000</td> <td>279 / 786</td> <td>74 / 402</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Model	Group by Prep.	Study	Outcome	Statistics for each study				Remitter / Total		Risk ratio and 95% CI	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	Active	Placebo		CIT	CIT05	MADRS LE 12	0,969	0,739	1,269	0,8165	63 / 159	63 / 154			CIT	CIT14	MADRS LE 12	1,176	0,873	1,584	0,2874	74 / 134	31 / 66		CIT	CIT15	MADRS LE 12	1,030	0,825	1,284	0,7964	107 / 185	50 / 89	Fixed	CIT			1,044	0,900	1,211	0,5654	244 / 478	144 / 309	Random	CIT			1,044	0,900	1,211	0,5654	244 / 478	144 / 309		VOR	VOR01	MADRS LE 10	1,839	1,301	2,599	0,0006	102 / 208	28 / 105		VOR	VOR03	HAM-D 17 LE 7	2,094	1,262	3,473	0,0042	67 / 278	16 / 139		VOR	VOR04	MADRS LE 10	1,931	1,354	2,753	0,0003	110 / 300	30 / 158	Fixed	VOR			1,922	1,539	2,401	0,0000	279 / 786	74 / 402	Random	VOR			1,922	1,539	2,401	0,0000	279 / 786	74 / 402	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
Model	Group by Prep.					Study	Outcome	Statistics for each study					Remitter / Total		Risk ratio and 95% CI																																																																																																									
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value			Active	Placebo																																																																																																															
	CIT	CIT05	MADRS LE 12	0,969	0,739	1,269	0,8165	63 / 159	63 / 154																																																																																																															
	CIT	CIT14	MADRS LE 12	1,176	0,873	1,584	0,2874	74 / 134	31 / 66																																																																																																															
	CIT	CIT15	MADRS LE 12	1,030	0,825	1,284	0,7964	107 / 185	50 / 89																																																																																																															
Fixed	CIT			1,044	0,900	1,211	0,5654	244 / 478	144 / 309																																																																																																															
Random	CIT			1,044	0,900	1,211	0,5654	244 / 478	144 / 309																																																																																																															
	VOR	VOR01	MADRS LE 10	1,839	1,301	2,599	0,0006	102 / 208	28 / 105																																																																																																															
	VOR	VOR03	HAM-D 17 LE 7	2,094	1,262	3,473	0,0042	67 / 278	16 / 139																																																																																																															
	VOR	VOR04	MADRS LE 10	1,931	1,354	2,753	0,0003	110 / 300	30 / 158																																																																																																															
Fixed	VOR			1,922	1,539	2,401	0,0000	279 / 786	74 / 402																																																																																																															
Random	VOR			1,922	1,539	2,401	0,0000	279 / 786	74 / 402																																																																																																															

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Heterogenität der Vortioxetin-Studien (I^2: 0,0%; $p = 0.9170$) und der Citalopram-Studien (I^2: 0,0%; $p = 0.6307$) ermöglicht die Durchführung eines indirekten Vergleiches. Es wird eine Behandlungsdifferenz zugunsten von Vortioxetin registriert (Relatives Risiko: 1.840; 95%CI 1,409/2,405; $p \leq 0.0001$). In diesem indirekten Vergleich ist die Remissionsrate unter einer Behandlung mit Vortioxetin statistisch signifikant stärker ausgeprägt als unter der Behandlung mit Citalopram.</p> <p>Die Zusatzanalysen bestätigen die Resultate, die im Dossier zur Nutzenbewertung aufgeführt wurden. Die Resultate zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigen unverändert eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram. Die Ergebnisse der Zusatzanalysen und die Daten aus dem Dossier sind in Tab. 7 aufgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Tabelle 7: Vergleich der Behandlungsunterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten bei Verwendung der Studienelektion wie im Dossier zur Nutzenbewertung verwendet und der Studienelektion wie vom IQWiG in der Dossierbewertung angeregt .</p> <table border="1" data-bbox="286 683 1144 1139"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Parameter</th> <th rowspan="3">Effektmaß</th> <th colspan="2">Ergebnis</th> </tr> <tr> <th>Dossier z. Nutzenbewertung</th> <th>Lundbeck-Stellungnahme</th> </tr> <tr> <th>Effekt (p-Wert)</th> <th>Effekt (p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Verlauf depressiver Symptomatik</td> <td>Hedges' g</td> <td>-0,313 (0,0004)</td> <td>-0,280 (0,0002)</td> </tr> <tr> <td>Ansprechrate</td> <td>Relatives Risiko</td> <td>1,493 (0,0003)</td> <td>1,389 (0,0037)</td> </tr> <tr> <td>Remissionsrate</td> <td>Relatives Risiko</td> <td>1,840 (<0,0001)</td> <td>1,840 (<0,0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zusammenfassend ist zu folgern, dass auch unter Verwendung des modifizierten Studienpools der Citalopram-Studien, wie vom IQWiG in der Dossierbewertung angeregt, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber dem Citalopram in allen erneut geprüften Endpunkten dokumentiert wird:</p>		Parameter	Effektmaß	Ergebnis		Dossier z. Nutzenbewertung	Lundbeck-Stellungnahme	Effekt (p-Wert)	Effekt (p-Wert)	Verlauf depressiver Symptomatik	Hedges' g	-0,313 (0,0004)	-0,280 (0,0002)	Ansprechrate	Relatives Risiko	1,493 (0,0003)	1,389 (0,0037)	Remissionsrate	Relatives Risiko	1,840 (<0,0001)	1,840 (<0,0001)	
Parameter	Effektmaß			Ergebnis																		
				Dossier z. Nutzenbewertung	Lundbeck-Stellungnahme																	
		Effekt (p-Wert)	Effekt (p-Wert)																			
Verlauf depressiver Symptomatik	Hedges' g	-0,313 (0,0004)	-0,280 (0,0002)																			
Ansprechrate	Relatives Risiko	1,493 (0,0003)	1,389 (0,0037)																			
Remissionsrate	Relatives Risiko	1,840 (<0,0001)	1,840 (<0,0001)																			

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Veränderung der depressiven Symptomatik</p> <p>2. Ansprechrate</p> <p>3. Remissionsrate</p> <p>Die im Dossier zur Nutzenbewertung von Vortioxetin dokumentierten Daten wurden in diesen Zusatzanalysen eindrucksvoll bestätigt; auch mit erweiterten Studienpool.</p> <p>Der Zusatznutzen von Vortioxetin wurde in den primär bedeutsamen patientenrelevanten Endpunkten konsistent und robust bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Heterogenität der Studienergebnisse wurde gemäß G-BA Methodik erklärt und gelöst. Die Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich ist methodisch korrekt vorgenommen worden. Die Vergleichbarkeit der Studien ist gewährleistet. Für den indirekten Vergleich wurde die vollständige, geeignete Evidenz berücksichtigt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für die Ableitung ei-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nes Zusatznutzens geeignet und sollten berücksichtigt werden.	
Seite 30	<p>Anmerkung:</p> <p>Des Weiteren kritisiert das IQWiG, Lundbeck habe nicht die Ähnlichkeit aller selektierten Vortioxetin Studien geprüft (IQWiG 2015a: 30).</p> <p>Diese Annahme ist falsch. In dem Kapitel 4.3.1.2.1 im Dossier Modul 4A erfolgt eine umfangreiche Darstellung der Studiencharakteristika hinsichtlich Studiendesign, Studienintervention und Studienpopulation mit anschließender Zusammenfassung und Angaben über Gemeinsamkeiten, sowie Unterschiede aller selektierten Vortioxetin Studien (n=14).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wurde die Ähnlichkeit aller selektierten Vortioxetin Studien ge-</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung für die Bewertung von Vortioxetin. Die Herangehensweise zur Studiauswahl für den indirekten Vergleich war methodisch nicht nachvollziehbar.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	prüft.	
Seite 9	<p>Anmerkung:</p> <p>In Kapitel 2.3 „Fragestellung 1: Akuttherapie“ der Dossierbewertung kritisiert das IQWiG, dass Lundbeck nicht berücksichtige, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression auch das Angebot einer Psychotherapie beinhaltet. Da die Patienten der eingeschlossenen Studien keine Psychotherapie in Anspruch genommen haben, ist das IQWiG der Meinung, dass auf Basis dieser Studien ein Zusatznutzen nur für Patienten mit mittelgradigen Episoden und Patienten mit schweren Episoden, die sich gegen eine Psychotherapie entscheiden, abgeleitet werden kann (IQWiG 2015a: 9).</p> <p>Diese Ansicht teilt Lundbeck nicht. Der G-BA hat in den Beratungsgesprächen für schwere Episoden die Wirkstoffgruppe der SSRI als</p>	<p>Bei mittelschweren depressiven Episoden sollen psychotherapeutische Maßnahmen den Patienten im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung als alternative Behandlungsform neben der medikamentösen Therapie angeboten werden. Die verschiedenen Methoden der Psychotherapie werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung des Krankheitsbildes individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter, sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan mit oder ohne Kombination einer medikamentösen Therapie zur Anwendung kommen kann.</p> <p>In Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, klinischen Faktoren sowie der Patientenpräferenz finden zur Behandlung mittelgradiger depressiver Episoden psychotherapeutische Maßnahmen oder eine medikamentöse Therapie sowie – zur Behandlung schwerer Episoden – eine Kombination von Arzneimittel- und Psychotherapie An-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie benannt; ergänzt um den Zusatz „Eine psychotherapeutische Behandlung <u>soll</u> angeboten werden“. Schon aus dem Wortlaut geht somit hervor, dass das Angebot einer Psychotherapie auch bei schweren Episoden gerade nicht verpflichtend ist (denn dann hieße es: „<u>muss</u> angeboten werden“). Weiterhin kann es folglich höchstens auf das <u>Angebot</u> und nicht auf den <u>tatsächlichen Erhalt</u> einer psychotherapeutischen Behandlung ankommen.</p> <p>Der G-BA hat diesbezüglich im Beratungsgespräch vom 27. Juni 2013 erläuternd ausgeführt, dass, „<i>sofern Patienten in der Studie eine Psychotherapie erhalten</i>“, dieser Aspekt im Dossier entsprechend dargestellt werden sollte. Im gleichen Zusammenhang wurde zudem auf die „<i>Berücksichtigung der Behandlungsgleichheit in den Studienarmen</i>“ hingewiesen (GBA 2013a: 4). Im Ergebnis der Beratung durch den G-BA stand somit eine gleichartige Behandlung in den Studienarmen im Vordergrund.</p> <p>Die Kritik, dass keine Evidenz für Patienten mit schweren Episoden vorgelegt worden ist, die sich für eine Psychotherapie entschieden haben, geht somit in mehrerer Hinsicht fehl:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist lediglich durch das <u>Angebot</u> einer Psychotherapie beschrieben. Wenn darüber hinaus auch Daten für eine <u>tatsächlich erhaltene</u> Psychotherapie verlangt werden, wird die vorab benannte zweckmäßige 	<p>wendung.</p> <p>Eine psychotherapeutische Behandlung stellte bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.</p> <p>Psychotherapeutische Maßnahmen kommen je nach Schweregrad als zusätzliche Behandlung in Betracht. Da diese sowohl bei einer Vortioxetin-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen kann, wird auf eine gesonderte Darstellung der Kosten der Psychotherapie verzichtet.</p> <p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar.</p> <p>Auch bei einer Berücksichtigung des vorgelegten indirekten Vergleiches hätten daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, die zusätzlich eine psychotherapeutische Behandlung erhalten, getroffen werden können.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ge Vergleichstherapie zu Ungunsten von Lundbeck verändert und somit die vorhandene Evidenz eingeschränkt.</p> <p>b. Wie auch der G-BA hervorgehoben hat, handelt es sich bei der Frage, ob Patienten Psychotherapie tatsächlich erhalten haben, lediglich um einen Aspekt, der – soweit in den Studien gegeben – dargestellt werden sollte. Es wird also nicht eine Studienpopulation mit psychotherapeutischer Behandlung vorausgesetzt, sondern lediglich verlangt, dass darzustellen ist, ob eine solche Studienpopulation besteht. Diesem Vorgehen ist Lundbeck gefolgt.</p> <p>c. Das Angebot einer begleitenden Psychotherapie ist nach dem Wortlaut der Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerade nicht verpflichtend. Ein solches Angebot kann somit höchstens als ergänzende Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen werden, jedoch keinesfalls als konstitutive Komponente.</p> <p>d. Nicht wahrscheinlich ist, dass GKV-Patienten schon in der Akutphase ihrer Erkrankung Zugang zu einer Psychotherapie erhalten. In Deutschland haben depressive Patienten in</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung Wartezeiten von drei Monaten für ein Erstgespräch und drei weiteren Monaten bis zum eigentlichen Beginn der Psychotherapie. Es vergehen demnach mindestens sechs Monate bis eine Psychotherapie beginnen kann (RKI 2008: 15, BKK 2014: 165). Aufgrund dieser langen Wartezeiten bis zum Beginn einer psychotherapeutischen Behandlung muss davon ausgegangen werden, dass diese Patienten in der Akutphase Ihrer Erkrankung ausschließlich mit Antidepressiva behandelt werden und erst im späteren Verlauf der Therapie zusätzlich eine ergänzende Psychotherapie erhalten. Damit kann Psychotherapie als Regelversorgung in der Akutphase der Erkrankung nahezu ausgeschlossen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zusatznutzen kann anhand der vorgelegten Daten für die Gesamtheit aller Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression abgeleitet werden, ohne Einschränkung auf Patienten, welche sich gegen eine Psychotherapie entschieden haben.</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 2.1. „Fragestellungen“ kritisiert das IQWiG, dass Lundbeck eine zusätzliche RCT mit einem direkten Vergleich von Vortioxetin und Agomelatin vorlegt. Dieser Vergleich wurde vom IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Agomelatin keine zweckmäßige Vergleichstherapie sei (IQWiG 2015a: 4).</p> <p>Der im Dossier vorgenommene direkte Vergleich von Vortioxetin gegenüber Agomelatin wird vom IQWiG abgelehnt, weil es sich bei Agomelatin nicht um eine zweckmäßige Vergleichstherapie handle. Eine weitere Begründung bleibt das IQWiG schuldig, obgleich Lundbeck im Dossier (Module 1 und 3 B) umfassend die Wahl von Agomelatin als zweckmäßiger Vergleichstherapie begründet hat.</p> <p>a) Nach 5. Kapitel § 5 Abs. 5 VerfO G-BA ist der Nachweis des Zusatznutzens vorrangig durch direkte Vergleichsstudien zu erbringen. Diese sind indirekten Vergleichen also stets vorzuziehen, soweit der Komparator der direkten Vergleichsstudien als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt. Genau dies trifft auf die hier nicht berücksichtigte Studie zu.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) Zudem handelt es sich bei der direkten Vergleichsstudie gegenüber Agomelatin um eine Zulassungsstudie. Diese sind nach § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV grundsätzlich bei der erstmaligen Bewertung eines Arzneimittels zugrunde zu legen. Als doppelblinde randomisierte Studie weist sie auch die erforderliche Evidenzstufe auf.</p> <p>c) Die Benennung von SSRI als zweckmäßiger Vergleichstherapie in den Beratungsgesprächen des G-BA stellt keine abschließende Festlegung dar und steht somit einem direkten Vergleich gegenüber Agomelatin nicht entgegen. Die endgültige Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt nämlich erst mit dem Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V. Der G-BA hat in der Beratung vom 10. April 2014 ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es dem pharmazeutischen Unternehmer unbenommen bleibe, für bestimmte Populationen „den Zusatznutzen gegenüber einer alternativen Therapie darzustellen“ (GBA 2014: 9).</p> <p>d) Dabei entspricht es dem ausdrücklichen Willen des Ge-</p>	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.</p> <p>Für die Behandlung der Episoden der Major Depression werden im deutschen Versorgungskontext neben medikamentösen Therapien ebenso nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen angewendet.</p> <p>Bei den Wirkstoffen aus der Gruppe der SSRI handelt es sich um Substanzen, die sich durch ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis auszeichnen. Unter Berücksichtigung der gut bekannten Nebenwirkungsprofile weisen die SSRI eine hohe Anwendungssicherheit sowie eine im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>setzgebers, „<i>bei vorhandener Evidenz den Nachweis des Zusatznutzens nicht lediglich aus formalen Gründen scheitern zu lassen</i>“ (Deutscher Bundestag 2013: 24). Soweit eine Therapie also die Anforderungen an eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA erfüllt, muss es dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht werden, den Zusatznutzen auch gegenüber dieser Therapie nachzuweisen.</p> <p>e) Das IQWiG hat bei der Bearbeitung des G-BA Auftrags zur Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva mehrere Einzelwirkstoffe und Wirkstoffgruppen mit Relevanz für das Versorgungsgeschehen in Deutschland identifiziert und als relevante Komparatoren im Indikationsgebiet bestätigt. Aufgeführt sind u.a. die SSRI als Wirkstoffgruppe sowie Agomelatin als Einzelwirkstoff (IQWiG 2013).</p> <p>Agomelatin erfüllt alle vorstehend genannten Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo G-BA. Neben zahlreichen anderen Arzneimitteln hat Agomelatin unzweifelhaft eine Zulassung für das Anwendungsgebiet (s. Kriterium 1 zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Verfo des G-BA). Von diesen Arzneimitteln kann</p>	<p>geringere Notwendigkeit eines ambulanten Therapiemonitorings auf. Zudem sind die SSRI aufgrund ihres langjährigen und umfangreichen Einsatzes mit hohen Versorgungsanteilen in der Behandlung von Depressionen in der praktischen Anwendung erprobt.</p> <p>Demgegenüber besteht bei vergleichbarer Wirksamkeit mit der Gruppe der SSRI für die Trizyklika ein Nachteil in Bezug auf die Nebenwirkungen. Zu nennen sind hier vor allem anticholinerge und kardiotoxische Effekte, welche im Vergleich zu anderen Antidepressiva eher ein schrittweises Aufdosieren und Monitoring erfordern. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten.</p> <p>Zur Gruppe der Tetrazyklika zählen Mianserin und Maprotilin. Aus den vorliegenden wenigen Daten aus der Evidenz zu den beiden Wirkstoffen kann nicht abgeleitet werden, dass Mianserin oder Maprotilin im Anwendungsgebiet als für einen Großteil der betroffenen Patienten geeignete Wirkstoffe zur Behandlung einer depressiven Erkrankung darstellen. Mianserin bzw. Maprotilin kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Die als Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) bezeichneten Wirkstoffe Duloxetin und Venlafaxin werden nicht als zweckmäßige Therapie für die überwiegende Mehrheit der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eingestuft. Die SSNRI</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keines bevorzugt herangezogen werden, weil eine Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA für keinen der in Rede stehenden Wirkstoffe vorliegt (s. Kriterium 3 zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der VerFO des G-BA). Wie im Folgenden ausgeführt wird, gehört Agomelatin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auch zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet (s. Kriterium 4 zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der VerFO des G-BA):</p> <p>Im Beratungsgespräch vom 27. Juni 2013 wurde die Benennung von SSRI durch den G-BA damit begründet, dass „<i>anhand der vorliegenden Leitlinien ein leichter Trend für die Empfehlung [...] als Mittel der ersten Wahl</i>“ bestehe (GBA 2013a: 4). Im darauf folgenden Beratungsgespräch vom 10. April 2014 betonte der G-BA, dass diese Bestimmung weiterhin gültig sei (GBA 2014: 3).</p> <p>Schon angesichts der Vielzahl zugelassener Antidepressiva ist allerdings nicht ersichtlich, wie ein „leichter Trend“ die Beschränkung auf eine einzelne Wirkstoffgruppe unter vielen als zweckmäßige Vergleichstherapie rechtfertigen kann. Im Grundsatz stellt der G-BA damit fest, dass nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse allenfalls geringfügige Aspekte für den Vorzug eines Arzneimittels sprechen; im Umkehrschluss also nicht alleine SSRI, sondern daneben auch andere Pharmakotherapien bestehen, die</p>	<p>stellen aufgrund zusätzlicher Risiken eine sekundäre Therapieoption für einzelne Patienten dar. Bezogen auf die Therapieziele ergeben sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression keine Vorteile für Duloxetin gegenüber der Klasse der SSRI. Zudem zeigt sich für Duloxetin im Vergleich zu den SSRI ein Nachteil bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für Venlafaxin zeigt sich in der ambulanten Therapie zwar ein Vorteil im Vergleich zu den SSRI für den Morbiditätsendpunkt „Ansprechen“. Jedoch scheint dies eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad zu gelten. Im Vergleich zu SSRI besteht dagegen ein Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Bupropion weist ein dosisabhängiges Risiko für Krampfanfälle auf. Gleichzeitig zeigt sich im Vergleich zu anderen Wirkstoffklassen kein deutlicher Wirksamkeitsvorteil.</p> <p>Das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin hat im Vergleich zu anderen Antidepressiva keinen Vorteil bezüglich der patientenrelevanten Zielgrößen der Depressionsbehandlung. Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund uner-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Da, wie oben dargestellt, die gesetzgeberische Intention aber gerade dahingeht, eine Flexibilisierung bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien zu erreichen und die Verwertbarkeit vorhandener Evidenz sicherzustellen, lässt sich eine derart weitgehende Verengung, wie vorliegend auf SSRI, nicht durch minimale Empfehlungsabstufungen begründen. Das IQWiG kommentiert diese bereits im Dossier abgebildeten gewichtigen Argumente lediglich mit der Bemerkung, „die Notwendigkeit zur Berücksichtigung von Agomelatin erörterte der pU größtenteils anhand rechtlicher Überlegungen“ (IQWiG 2015a: 25), gerade so, als ob diese nicht ausreichend wären. Die vom IQWiG verlangten entsprechende „Nachweise zur Zweckmäßigkeit von Agomelatin gemäß den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ werden jedenfalls von 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO G-BA nicht gefordert.</p> <p>Darüber hinaus ist aber selbst das Vorliegen eines „leichten Trends“ für die Empfehlung von SSRI in Frage zu ziehen:</p> <p>Der G-BA argumentiert, dass er die SSRI trotz fehlender nationaler, europäischer und internationaler Empfehlungen für eine bestimmte Wirkstoffgruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat (GBA 2013a, GBA 2014). Lundbeck teilt diese Einschätzung aus folgenden Gründen nicht.</p>	<p>wünschter bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse weist Mirtazapin gegenüber einigen anderen Wirkstoffen einen größeren Schaden auf. Bedingt durch das pharmakodynamische Wirkprofil treten sehr häufig Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Sedierung sowie Mundtrockenheit auf.</p> <p>Die Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer) Moclobemid und Tranylcypromin führen durch die Blockade des Monoaminoxidase-Abbauweges zu einer erhöhten Konzentration der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Da Tranylcypromin die Enzyme MAO-A und MAO-B irreversibel hemmt, besteht hier das Risiko des sogenannten Tyramin-Effektes, bei dem eine gleichzeitige Zufuhr tyraminhaltiger Nahrungsmittel zu Blutdrucksteigerungen bis hin zu Hochdruckkrisen führen kann. Der reversible MAO-Hemmer Moclobemid hemmt vorzugsweise das Enzym MAO-A, sodass auch hier für die genannten Neurotransmitter typische Nebenwirkungen zu beobachten sind. Allerdings bestehen im Gegensatz zu Tranylcypromin für Moclobemid keine Ernährungsbeschränkungen bezüglich tyraminhaltiger Nahrungsmittel. Aufgrund der unspezifischen Wirkweise und der bestehenden Nebenwirkungen bzw. des Risikos eines Tyramin-Effektes bei einem nicht festzustellenden Wirkungsvorteil gegenüber anderer Substanzgruppen gelten die MAO-Hemmer nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl im Indikations-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die NVL Depression (DGPPN 2015) ist der Konsens aller relevanten Stakeholder in Deutschland (neben den betroffenen medizinischen Fachgesellschaften BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ). Es ist nicht zutreffend, dass die NVL Depression keine Empfehlungen „für eine bestimmte Wirkstoffgruppe“ abgegeben hat. Vielmehr spricht sich die NVL Depression ausdrücklich dafür aus, <u>keine</u> bestimmte Wirkstoffgruppe in der Therapie generell zu bevorzugen: Vergleichende Wirksamkeit (DGPPN 2015: 96): <i>„Sichere Nachweise zur Überlegenheit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe im ambulanten Bereich können jedoch aus den zahlreichen Vergleichsstudien zwischen Prüf- und Standardsubstanz, die meist nur die Nichtunterlegenheit prüfen, kaum abgeleitet werden.“</i></p> <p>Indem der G-BA eine Wirkstoffgruppe herausgreift und damit über die anderen Wirkstoffgruppen stellt, weicht er von der Empfehlung der NVL Depression und damit dem Stand des medizinischen Wissens in Deutschland ab.</p> <p>Die NVL Depression spricht sich explizit gegen die Bevorzugung einer Wirkstoffklasse aus (DGPPN 2012: 105) und beschreibt, dass</p>	<p>gebiet.</p> <p>Agomelatin wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage mit Hinweisen auf eine Unterlegenheit gegenüber den SSRI in der Wirksamkeit bei der Akuttherapie nicht als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet. Gleichzeitig besteht aufgrund der potentiellen Lebertoxizität ein im Vergleich der Therapiealternativen ungünstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis. Zudem sollte der Wirkstoff aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise nicht bei Patienten ≥ 75 Jahren angewendet werden.</p> <p>Aufgrund der ungenügenden Datenlage zu Trazodon lassen sich auf der Grundlage der Evidenz basierend keine geeigneten Aussagen zum Stellenwert ableiten.</p> <p>Lithiumsalze werden bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva sowie bei Verdacht auf Umschlag in eine Manie, gegebenenfalls in Kombination mit Antidepressiva, eingesetzt. Lithiumsalze sind bereits aufgrund der Zulassung dem Einsatz bei Patienten in besonderen Therapiesituationen vorbehalten.</p> <p>Das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut unterliegt zur Behandlung mittelschwerer depressiver Episoden der Verschreibungspflicht und ist somit für diese Indikation erstattungsfähig. Auf-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>etwa ein Drittel aller Patienten nicht ausreichend auf das primär eingesetzte Antidepressivum reagiert. Noch gravierender ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten nach acht Wochen antidepressiver Behandlung keine Vollremission erreicht. Wie bereits oben ausgeführt, leitet der G-BA die SSRI als zweckmäßige Vergleichstherapie ab, da „<i>anhand der vorliegenden Leitlinien ein leichter Trend für die Empfehlung [...] als Mittel der ersten Wahl</i>“ bestehe; diese Ableitung begründet der G-BA im Weiteren mit der „<i>Marktpräsenz in der praktischen Anwendung</i>“ (GBA 2013a). Wenn also als Kriterien des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die bewerteten Leitlinien (GBA 2013b) sowie die Marktpräsenz herangezogen werden, hätte der G-BA für die Initialbehandlung (Ersttherapie) der Patienten neben den SSRI auch die SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) sowie die Wirkstoffe Mirtazapin und Bupropion benennen müssen. Diese Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen werden in den vom G-BA bewerteten ausländischen Leitlinien (GBA 2013b) ebenfalls als Arzneimittel benannt, die für die Initialbehandlung (Ersttherapie) verwendet werden sollen (Malhi et al. 2009, APA 2010). Wenn also diese Wirkstoffgruppen oder Einzelsubstanzen für die Initialbehandlung zu bevorzugen wären, so stellt sich die Frage nach der Behandlung bei mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit dieser Arzneimit-</p>	<p>grund der fehlenden Zulassung für die Behandlung schwerer depressiver Episoden und fehlender Daten zur Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses stellt das Phytopharmakon keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Zusammengenommen erfüllen die o. a. Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen der Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva, reversiblen und irreversiblen Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Agomelatin, Trazodon, Lithiumsalze sowie Phytopharmaka unter Berücksichtigung der Evidenz, der Fachinformationen und weiterer Zulassungsunterlagen sowie der Erfahrungen in der praktischen Anwendung nicht die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“.</p> <p>Die Wirkstoffgruppe der SSRI hat dagegen eine umfangreiche Evidenz- und Leitlinien-Beleglage, ist als primäre Therapie für die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tel. Der Wechsel des Antidepressivums ist bei diesem Szenario die am häufigsten durchgeführte Strategie. Die NVL Depression empfiehlt, beim Wechsel des Antidepressivums auch die Substanzklasse zu wechseln. Somit ist die Behandlung bei einem Wechsel des Antidepressivums keinesfalls der Wechsel von einem SSRI auf ein anderes SSRI; gleiches gilt für SNRI.</p> <p>Welche Wirkstoffe bzw. Substanzklassen bieten sich hierfür an? Die Wirkstoffgruppe der „Trizyklika“ (Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren NSMRI) hat wegen der Rezeptorokkupation und des Nebenwirkungsprofils einen Nachteil in Bezug auf die Nebenwirkungen (GBA 2013a). Dies bestätigen auch die vom G-BA bewerteten Publikationen (NICE 2009, Malhi et al. 2009), so dass ein Wechsel auf diese Wirkstoffe nicht empfohlen wird. Nichtselektive Monoaminoxidasehemmer (z.B. Tranylcypromin) sollten laut der vom G-BA identifizierten Leitlinie der American Psychiatric Association (APA 2010) grundsätzlich nur bei solchen Patienten eingesetzt werden, die auf keine andere Behandlung ansprechen.</p> <p>Wenn die identifizierten Einzelwirkstoffe bzw. Wirksubstanzen da-</p>	<p>vorrangig einzusetzen und darüber hinaus in der praktischen Anwendung bewährt und etabliert. Daher sind die SSRI für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst entsprechend des Anwendungsgebietes von Vortioxetin ausschließlich orale Darreichungsformen, da parenterale Applikationen (z. B. Citalopram-Infusionslösungskonzentrat) in der Regel nicht für eine Langzeittherapie verwendet werden.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei denen 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.</p> <p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch be-</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hingehend bewertet werden, dass Arzneimittel zur Primärtherapie bzw. nur mit Vorsicht empfohlene Arzneimittel zur Auswahl der Therapie der zweiten Wahl nicht berücksichtigt werden, ergeben sich folgende Einzelwirkstoffe, die in Tab. 8 zusammengefasst sind. Aufgeführt sind ebenfalls die in den Jahren 2012 – 2014 verordneten DDD zu Lasten der GKV:</p>	<p>deutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe.</p> <p>Die Daten zum Vergleich gegen Agomelatin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Vortioxetin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>Tabelle 8: Wirkstoffe, die für die Behandlung der Depression als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden können</p> <table border="1" data-bbox="282 616 1149 1246"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wirkstoff</th> <th rowspan="2">ATC-Code</th> <th rowspan="2">Nomenklatur</th> <th colspan="3">Verordnungsmenge pro Jahr zu Lasten der GKV (DDD)</th> </tr> <tr> <th>Jahr 2012</th> <th>Jahr 2013</th> <th>Jahr 2014</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Moclobemid</td> <td>N06AG02</td> <td>Monoaminoxidase-A-Hemmer</td> <td>4.433.590</td> <td>4.238.125</td> <td>4.109.890</td> </tr> <tr> <td>Mianserin</td> <td>N06AX03</td> <td>Andere Antidepressiva</td> <td>1.549.631</td> <td>1.385.668</td> <td>1.288.843</td> </tr> <tr> <td>Trazodon</td> <td>N06AX05</td> <td>Andere Antidepressiva</td> <td>2.556.656</td> <td>2.741.251</td> <td>3.031.130</td> </tr> <tr> <td>Tianeptin</td> <td>N06AX14</td> <td>Andere Antidepressiva</td> <td>33.695</td> <td>1.300.312</td> <td>1.854.478</td> </tr> <tr> <td>Agomelatin</td> <td>N06AX22</td> <td>Andere Antidepressiva</td> <td>24.846.878</td> <td>24.979.108</td> <td>24.384.122</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Quelle: IMS NPA[®] und eigene Berechnungen, Lundbeck 2015)</p>			Wirkstoff	ATC-Code	Nomenklatur	Verordnungsmenge pro Jahr zu Lasten der GKV (DDD)			Jahr 2012	Jahr 2013	Jahr 2014	Moclobemid	N06AG02	Monoaminoxidase-A-Hemmer	4.433.590	4.238.125	4.109.890	Mianserin	N06AX03	Andere Antidepressiva	1.549.631	1.385.668	1.288.843	Trazodon	N06AX05	Andere Antidepressiva	2.556.656	2.741.251	3.031.130	Tianeptin	N06AX14	Andere Antidepressiva	33.695	1.300.312	1.854.478	Agomelatin	N06AX22	Andere Antidepressiva	24.846.878	24.979.108	24.384.122
Wirkstoff	ATC-Code	Nomenklatur				Verordnungsmenge pro Jahr zu Lasten der GKV (DDD)																																			
			Jahr 2012	Jahr 2013	Jahr 2014																																				
Moclobemid	N06AG02	Monoaminoxidase-A-Hemmer	4.433.590	4.238.125	4.109.890																																				
Mianserin	N06AX03	Andere Antidepressiva	1.549.631	1.385.668	1.288.843																																				
Trazodon	N06AX05	Andere Antidepressiva	2.556.656	2.741.251	3.031.130																																				
Tianeptin	N06AX14	Andere Antidepressiva	33.695	1.300.312	1.854.478																																				
Agomelatin	N06AX22	Andere Antidepressiva	24.846.878	24.979.108	24.384.122																																				

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach der durchgeführten Bewertung ergeben sich 5 Einzelwirkstoffe, die als Mittel der zweiten Wahl bestimmt werden können. Unter Berücksichtigung „der Verwaltungspraxis im deutschen Versorgungskontext“ ist u.a. Agomelatin zu identifizieren, da der Wirkstoff den mit Abstand größten Verwaltungsanteil an den identifizierten Einzelwirkstoffen hat. Wie bereits im Dossier sowie in dieser Stellungnahme ausgeführt, beträgt die durchschnittliche Behandlungsdauer in Deutschland 184 Tage. Die Verordnungsmenge von Agomelatin bedeutet, dass in den Jahren 2012 - 2014 konstant ca. 135.000 depressive Patienten jährlich behandelt wurden. Die hohe Anzahl der mit Agomelatin behandelten Patienten bestätigt, dass der Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetine bei Patienten bestimmt werden kann, die nicht oder nur eingeschränkt auf die Primärtherapie ansprechen und deren Behandlung deshalb mit einem anderen Arzneimittel fortgesetzt werden muss („switch“).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Agomelatin ist als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der vorgelegten direkten Vergleichs-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	studie Vortioxetin vs. Agomelatin in der Folgetherapie sind bei der Ableitung des Zusatznutzens von Vortioxetin zu berücksichtigen.	
u.a. Seiten 8, 24, 25, 26, 40, 41, 45, 46, 48	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass die Unterteilung der im Versorgungsalltag regelhaft anzutreffenden Teilpopulationen von Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten „switch“ mit Vorbehandlung nicht nachvollziehbar wäre.</p> <p>Patienten ohne Vorbehandlung vs. Patienten mit „switch“ mit Vorbehandlung</p> <p>„Die Benennung unterschiedlicher Vergleichstherapien für Patienten ohne Vorbehandlung und „switch“ mit Vorbehandlung durch den pU ist nicht nachvollziehbar. Sie ergibt sich weder aus der Fachinformation von Vortioxetin noch aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“ (IQWiG 2015a: 24)</p> <p>Die im Dossier vorgenommene Unterteilung in Patienten ohne Vor-</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandlung und Patienten mit Vorbehandlung („switch“) lehnt das IQWiG unter Berufung auf die Fachinformation ab. Zweifelsohne liegen aber beide Patientengruppen innerhalb des Labels.</p> <p>Bei der Behandlung der Depression kommt es vor, dass nicht jeder Patient ausreichend auf das primär ausgewählte Arzneimittel („Primärtherapie“) anspricht (Rush et al. 2006). Nach den Vorgaben der NVL Depression sowie der Vorgängerversionen (DGPPN 2012, DGPPN 2015) sind geeignete Strategien bei Patienten, die nicht oder nur teilweise auf die medikamentöse Behandlung ansprechen u.a. der Wechsel des Medikaments. Wenn bei Patienten trotz adäquater Primärtherapie weiterhin eine ausgeprägte Symptomatik besteht, ist der Wechsel des Antidepressivums die am häufigsten durchgeführte Strategie. In der NVL Depression wird empfohlen, dann auf ein Antidepressivum aus einer anderen Substanzklasse zu wechseln (DGPPN 2015).</p> <p>Die im Dossier vorgenommene Unterteilung in Patienten ohne Vorbehandlung und Patienten „switch“ mit Vorbehandlung entspricht dem klinischen Versorgungsalltag und wird durch die Empfehlungen der NVL Depression bestätigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die im Dossier vorgenommene Unterteilung der Patienten in die Teilpopulation ohne Vorbehandlung und „switch“ mit Vorbehand-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lung entspricht dem deutschen Versorgungsalltag. Der Zusatznutzen von Vortioxetin kann für diese Teilpopulationen bewertet werden.	
Seite 9	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Kapitel 2.1. „Fragestellungen“ kritisiert das IQWiG, dass Lundbeck für die Akuttherapie keine Studien für die Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression vorgelegt hat (IQWiG 2015a: 9).</p> <p>Aus der Fachinformation leitet das IQWiG ab, dass Vortioxetin grundsätzlich auch für leichte Episoden zugelassen sei. Unter Berufung auf die Nationale Versorgungsleitlinie argumentiert das IQWiG, dass Antidepressiva zwar nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten Episoden eingesetzt werden sollten, unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aber gegebenenfalls eingesetzt werden könnten. Dabei werden aber sowohl die Vorgaben des G-BA wie auch der deutsche Versorgungskontext und evidenzbasierte medizinische Behandlungsempfehlungen missachtet.</p>	<p>Für die Behandlung der Episoden der Major Depression werden im deutschen Versorgungskontext neben medikamentösen Therapien ebenso nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen angewendet.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von leichten depressiven Episoden dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA hat gerade unter Bezug auf die NVL Depression („Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden“) für leichte Episoden gar keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Hätte der G-BA den Nachweis eines Zusatznutzens für leichte Episoden gefordert, hätte er eine zweckmäßige Vergleichstherapie <u>positiv</u> bestimmen müssen und nicht lediglich bestimmte Therapieformen, nämlich Antidepressiva ausgeschlossen.</p> <p>Da der G-BA bei Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat, Vortioxetin aber für diese Patienten zugelassen ist, hätte das IQWiG einen belegten Zusatznutzen bereits durch die Zulassung anerkennen müssen, da Vortioxetin eine Art Solistenstatus einnehmen würde. Wenn also aus Sicht des IQWiG Aussagen zum Zusatznutzen bei Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression getroffen werden sollen, ist der Zusatznutzen bereits mit der Zulassung belegt.</p>	<p>Begründung: Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist eine medikamentöse therapeutische Intervention in der Krankheitssituation „leichte Episode einer Major Depression“ medizinisch in der Regel nicht indiziert. Das zugelassene Anwendungsgebiet schließt jedoch den Einsatz von Vortioxetin bei Patienten mit leichter Episode einer Major Depression nicht aus. Da diese Patienten in den vorgelegten Studien nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression vor. Ein Zusatznutzen für dieses Patientenkollektiv gilt daher als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der G-BA wird gebeten, die unzutreffenden Aussagen des IQWiG zum Zusatznutzen zu Vortioxetin für Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression zurückzuweisen. Soll für diese Patientengruppe jedoch eine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden, ist dieser bereits mit der Zulassung belegt, da keine zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA bestimmt wurde.</p>	
Seite 20	<p>Anmerkung:</p> <p>In Kapitel 2.4 „Fragestellung 2: Rückfallprävention unter einer Erhaltungstherapie“ der Dossierbewertung des IQWiG wurde kritisiert, dass Lundbeck diese Fragestellung in seinem Dossier nicht betrachte (IQWiG 2015a: 20).</p> <p>Als Begründung für die Aufteilung nennt das Institut hierzu, dass sich aus der Fachinformation von Vortioxetin 2 Fragestellungen ergeben, nämlich die „Akuttherapie“ und die „Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie“. Es wird im Weiteren jedoch nicht näher erläutert, inwiefern die Ausführungen der Fachinformation eine solche Aufteilung nahelegen.</p>	<p>Das Therapiekonzept für die Behandlung der Episode einer Major Depression umfasst die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe (Remissionserhalt). Es ist davon auszugehen, dass nach einer initialen Behandlung mit einem Antidepressivum die Therapie kontinuierlich weitergeführt wird. Neben den Daten einer Therapiedauer von 6 bis 8 Wochen sind ebenfalls Daten zur Rückfallprophylaxe erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Anwendungsgebiet von Vortioxetin ist in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Brintellix® (Lundbeck/Brintellix® 2015) folgendermaßen beschrieben:</p> <p><i>„Brintellix® wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“</i></p> <p>Eine Aufteilung des Anwendungsgebietes in Patienten in der Akuttherapie und Patienten in der Rückfallprophylaxe erschließt sich hieraus jedoch nicht.</p> <p>Zusätzlich hat der G-BA weder in den Beratungsgesprächen zu Vortioxetin noch bei der Veröffentlichung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf www.g-ba.de eine derartige Aufteilung des Anwendungsgebietes vorgenommen bzw. es wurde auch nicht die Notwendigkeit einer Differenzierung des Zusatznutzens zwischen Akuttherapie und Rückfallprophylaxe thematisiert.</p> <p>Insgesamt lässt sich also festhalten, dass sich die vom IQWiG vorgenommene Aufteilung des Anwendungsgebietes in zwei Frage-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellungen weder direkt noch indirekt aus der Fachinformation noch aus den Festlegungen des G-BA ergibt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Fragestellung wird nicht in „Akuttherapie“ und „Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie“ aufgeteilt.</p>	
u.a. Seiten 42, 45, 48	<p>Anmerkung: Abschnitte 3, 5 der Dossierbewertung des IQWiG. In den benannten Abschnitten u.a. trifft das IQWiG Aussagen zur Größe der Zielpopulation von GKV-Versicherten, die an Episoden einer Major Depression erkrankt sind (IQWiG 2015a).</p> <p>Das IQWiG hat bei seiner Berechnung alle Schweregrade der Major Depression berücksichtigt und somit auch Patienten einbezogen, die an leichten Episoden einer Major Depression erkrankt sind.</p> <p>Sofern aus Sicht des G-BA eine Zusatznutzenbewertung von Vortioxetin auch für Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression erfolgen wird, verweisen wir auf die obigen Ausführungen:</p>	Zur leichten Episode einer Major Depression siehe oben S. 110 f.

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da der G-BA bei Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat und Vortioxetin damit eine Art Solistenstatus einnimmt, gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt.</p> <p>Sollte der G-BA als Zielpopulation für eine Arzneimitteltherapie GKV-Versicherte mit mittelgradigen oder schweren Episoden einer Major Depression sehen, müssen die Berechnungen des IQWiG angepasst werden und die von Lundbeck im Dossier dargestellten Daten übernommen werden: „Die vom pU angegebene Spanne der Anzahl der Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Episode einer Major Depression ist auf Grundlage der herangezogenen Daten nachvollziehbar und plausibel.“ (IQWiG 2015a: 42)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sofern der G-BA keine Zusatznutzenbewertung bei Patienten mit leichten Episoden einer Major Depression vornimmt und damit die Zusatznutzung von Vortioxetin in dieser Population nicht bewertet, sollen die von Lundbeck im Dossier dargestellten Daten zur Größe der GKV-Zielpopulation übernommen werden.</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
u.a. Seiten 43, 44	<p>Anmerkung:</p> <p>Abschnitt 3 der Dossierbewertung des IQWiG. Im benannten Abschnitt u.a. trifft das IQWiG Aussagen zur Behandlungsdauer. Das IQWiG setzt als Behandlungsdauer einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bis hin zu maximal einem Jahr fest.</p> <p>„Dabei wird bei der Behandlungsdauer zur Vergleichbarkeit bei allen Wirkstoffen eine Spanne von mindestens 6 Monaten und maximal einem Jahr berücksichtigt.“ (IQWiG 2015a: 44)</p> <p>Das IQWiG nimmt für die Arzneimitteltherapie mit einem Antidepressivum in Deutschland eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Monaten an, d.h. im Durchschnitt 9 Monate $((6+12)/2 = 9 \text{ Monate})$. Diese Behandlungsdauer ist jedoch lediglich ein theoretischer Wert, der im deutschen Versorgungsalltag regelhaft nicht erreicht wird. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Antidepressiva beträgt in Deutschland etwa 6 Monate bzw. 184 Behandlungstage. Dieser Wert resultiert aus einer Verordnungsanalyse zu Lasten der GKV für die Jahre 2011 – 2013, die im Dossier in den Modulen 3A und 3B ausführlich erläutert wird.</p> <p>Nach Daten der Betriebskrankenkassen (BKK) bekommen nur etwa 28% der depressiven Patienten eine Pharmakotherapie über min-</p>	Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>destens 9 Monate (Melchior et al 2014: 70). Demnach bestätigt auch diese Analyse, dass die vom IQWiG angenommene Behandlungsspanne von mindestens 6 Monaten bis hin zu maximal einem Jahr eher ein theoretischer Behandlungszeitraum ist, der dem deutschen Versorgungsalltag nicht entspricht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Behandlungsdauer wird auf Basis von Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag berechnet. Diese beträgt im Durchschnitt etwa 6 Monate bzw. 184 Behandlungstage. Dieser Wert wird verwendet wenn Jahrestherapiekosten ermittelt werden. Die theoretische Annahme, dass Patienten regelhaft bis zu einem Jahr behandelt werden entfällt und wird nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.</p>	
u.a. Seiten 43, 44, 45, 49	<p>Anmerkung: Abschnitte 3, 5 der Dossierbewertung des IQWiG. In den benannten Abschnitten u.a. berechnet das IQWiG Spannen für Wirkstoffmengen pro Behandlungstag, die den Fachinformationen entnommen sind. „Unter Berücksichtigung der Angaben der Fachinformationen werden neue Berechnungen für die zu bewertende</p>	<p>Hinsichtlich des Verbrauchs der Arzneimittel wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen (jeweils niedrigste bis höchste Erhaltungsdosis pro Tag) als Berechnungsgrundlage herangezogen und entsprechende Spannen gebildet.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie und für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.“ (IQWiG 2015a: 44)</p> <p>Die Berechnung der Wirkstoffmengen wurde von Lundbeck gemäß den Vorgaben des G-BA auf Basis der DDD durchgeführt. „Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben.“ (Vorgaben zur Dossiererstellung, z.B. 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie; GBA 2013d)</p> <p>Bei der Berechnung der Wirkstoffmengen soll die DDD verwendet werden, da dieser Wert die Erhaltungsdosis abbildet. Eine Verwendung von Minimal- und Maximalmengen gemäß den Angaben der Fachinformation ergibt lediglich eine theoretische Spanne.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Berechnung der Wirkstoffmengen erfolgt unter Verwendung der DDD. Eine theoretische Berechnung unter Verwendung der Mini-</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mal- und Maximalmengen gemäß den Angaben der Fachinformation erfolgt nicht.	
u.a. Seiten 43, 44	<p>Anmerkung:</p> <p>Abschnitt 3 der Dossierbewertung des IQWiG. Im benannten Abschnitt u.a. lehnt das IQWiG den Einbezug relevanter direkter Kosten für die GKV ab, die maßgeblich in Zusammenhang mit dem Nichterreichen des Therapieziels der Remission stehen (IQWiG 2015a).</p> <p>Hierbei handelt es sich um Kosten die aufgrund von zusätzlichen Leistungsansprüchen bei der stationären Versorgung (Krankenhaus), bei Krankengeldzahlungen sowie bei der ambulante Psychotherapie anfallen.</p> <p>Diese Position des IQWiG bei der Dossierbewertung ist unverständlich, da das IQWiG im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung von Antidepressiva (Auftrag G09-01) erhebliche Kosteneinsparungen aus GKV-Sicht für den Endpunkt Remission in den Leistungsbereichen Krankenhaus / Psychotherapie / Krankengeld bei depressiven Patienten bestätigt hat (IQWiG 2012, IQWiG 2013).</p>	<p>Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.</p> <p>Psychotherapeutische Maßnahmen kommen je nach Schweregrad als zusätzliche Behandlung in Betracht. Da diese sowohl bei einer</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn bei der Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin die relevanten Kosten für die GKV erfasst werden sollen, müssen neben den Kosten der Arzneimitteltherapie auch die entsprechenden zusätzlichen Kosten in den Leistungsbereichen Krankenhaus / Psychotherapie / Krankengeld berücksichtigt werden, die je nach Erreichen des Therapieziels Remission anfallen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Berechnung der Kosten für die GKV erfolgt auch unter Einbezug der relevanten zusätzlichen Kosten aus den Versorgungsbereichen stationäre Versorgung (Krankenhaus), Krankengeldzahlungen sowie ambulante Psychotherapie. Diese zusätzlichen Kosten können auf Basis von Unterschieden im Therapieziel Remission ermittelt werden.</p>	<p>Vortioxetin-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen kann, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.</p>
u.a. Seiten 44,45, 48	<p>Anmerkung:</p> <p>Abschnitte 3, 5 der Dossierbewertung des IQWiG (IQWiG 2015a).</p>	<p>Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Abschnitten werden lediglich die Arzneimittelkosten dargestellt.</p> <p>Alle Patienten der Zielpopulation erfahren einen erheblichen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen durch die Behandlung mit Vortioxetin, da die schwerwiegenden Symptome signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden (siehe Lundbeck-Dossier, Module 3A und 3B).</p> <p>Daher muss bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten die Gesamtkosten aus Sicht der GKV-Gemeinschaft unter Einbezug der relevanten zusätzlichen Kosten aus den Versorgungsbereichen stationäre Versorgung (Krankenhaus), Krankengeldzahlungen sowie ambulante Psychotherapie zu Grunde gelegt werden.</p> <p>Die Kosten von Vortioxetin sind mit 351,77 € pro Patient moderat im Vergleich zu den beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien Citalopram mit 166,17 € pro Patient und Agomelatin mit 463,95 € pro Patient.</p> <p>Die zu berücksichtigenden relevanten zusätzlichen Kosten für die GKV aus den Versorgungsbereichen stationäre Versorgung (Kran-</p>	<p>Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>kenhaus), Krankengeld-zahlungen sowie ambulante Psychotherapie entsprechen bei der klinisch unterlegenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram ca. dem 2,5 fachen der Arzneimittelkosten (118,44 € / 47,73 € = 2,48 fache) und bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie Agomelatin ca. einem Drittel der Arzneimittelkosten (111 € / 351,77 € = 0,32).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: (siehe Modul 1 des Lundbeck-Dossiers: 49):</p> <table border="1" data-bbox="277 831 1167 1050"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vortioxetin</td> <td>351,77 €</td> </tr> <tr> <td>Citalopram</td> <td>166,17 € [47,73 € (Arzneimittel) und 118,44 € (zusätzliche Kosten*)]</td> </tr> <tr> <td>Agomelatin</td> <td>463,95 € [351,77 € (Arzneimittel) und 112,18 € (zusätzliche Kosten*)]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*zusätzliche Krankenhausbehandlungen, Krankengeldzahlungen und psychotherapeutischen Behandlungen pro Patient wegen der geringeren Remissionsrate</p>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Vortioxetin	351,77 €	Citalopram	166,17 € [47,73 € (Arzneimittel) und 118,44 € (zusätzliche Kosten*)]	Agomelatin	463,95 € [351,77 € (Arzneimittel) und 112,18 € (zusätzliche Kosten*)]	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in €									
Vortioxetin	351,77 €									
Citalopram	166,17 € [47,73 € (Arzneimittel) und 118,44 € (zusätzliche Kosten*)]									
Agomelatin	463,95 € [351,77 € (Arzneimittel) und 112,18 € (zusätzliche Kosten*)]									
	<p>Weitere Anmerkung:</p> <p>Zusatzanalysen im Rahmen der Stellungnahme</p> <p>Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Ansprechrate, Remissionsrate und Verbesserung kognitiver Fähigkeiten, die</p>	<p>Weitere Analysen wurden zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat für die Endpunkte Ansprechen und Remission durchgeführt, außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ vorgelegt. Diese Analysen basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit wie oben dargelegt ungeeigneten Studien-</p>								

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in dem Dossier zur Nutzenbewertung ausführlich evaluiert wurden und eine robuste und konsistente Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram dokumentieren, wurden von Lundbeck nach der Einreichung des Dossiers noch einmal eingehend geprüft. Es resultieren neue, zusätzliche Aspekte, die auch in der abschließenden Nutzenbewertung des G-BA berücksichtigt werden sollten:</p> <p>1. Verbesserung des Gesundheitszustandes</p> <p>Für binäre Variablen, wie die Endpunkte Ansprech- und Remissionsrate, werden vom G-BA Analysen auf Basis relativer Effektmaße gefordert. Hier stehen prinzipiell die Effektmaße Relatives Risiko, Odds Ratio oder Risikodifferenz zur Verfügung. Lundbeck hat in der Nutzenbewertung die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Ansprechrate und Remissionsrate entsprechend kalkuliert.</p> <p>Für die Interpretation der patientenrelevanten Endpunkte sind die Ärzte eher mit absoluten als mit relativen Effekten vertraut. Aus diesem Grunde wurden die relativen Effektmaße in absolute Differenzen transformiert (Schnitker 2015a). Für die hier aufgeführten zusätzlichen Analysen wurden die klinischen Studien verwendet,</p>	<p>pool wie die Analysen im Dossier.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die bereits im Dossier zur Nutzenbewertung zur Kalkulation der standardisierten relativen Effektmaße verwendet wurden. Neben den Analysen der LOCF-Daten wurden Sensitivitätsanalysen mit den OC-Daten durchgeführt. Die zusätzlichen Auswertungen wurden für die Zielpopulation (mittelgradige bis schwere MDE) und die Teilpopulationen (mittelgradige MDE, schwere MDE) sowie den Subgruppen Schweregrad der Depression, Alter, Geschlecht durchgeführt. Die patientenrelevanten Endpunkte Ansprech- und Remissionsrate wurden separiert als Einzel- und Clusteranalysen berechnet.</p> <p>Für die Zielpopulation der mittelgradig und schwer depressiven Patienten wurden die folgenden absoluten Differenzen im Ansprechen und der Remission im Laufe der Akuttherapie festgestellt:</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<p>Tabelle 9: Absolute Differenzen in Plazebo-adjustierten Ansprechraten in der Zielpopulation zu Vortioxetin gegenüber Citalopram und korrespondierende NNT-Werte</p> <table border="1" data-bbox="282 647 1149 1070"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Daten</th> <th>Nutzen</th> <th></th> <th></th> <th>NNT</th> <th></th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Vortioxetin</td> <td>Citalopram</td> <td>Differenz</td> <td>Wert</td> <td>95-KI</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">MADRS-Ansprechrates</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LOCF-Daten</td> <td>71.3%</td> <td>46.2%</td> <td>25.0%</td> <td>4</td> <td>3.28/5.12</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OC-Daten</td> <td>84.8%</td> <td>54.3%</td> <td>30.5%</td> <td>3</td> <td>2.77/4.03</td> </tr> <tr> <td colspan="7">MADRS/HAMD-Ansprechrates (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LOCF-Daten</td> <td>63.3%</td> <td>34.5%</td> <td>29.0%</td> <td>3</td> <td>2.90/4.24</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OC-Daten</td> <td>77.6%</td> <td>41.5%</td> <td>36.0%</td> <td>3</td> <td>2.39/3.31</td> </tr> </tbody> </table> <p>NNT: Number-Needed-To treat; 95-KI: 95% Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Asberg Depression Skala; HAMD: Hamilton Depressionsskala; LOCF: Last observation carried forward; OC: Observed Cases</p>	Endpunkt	Daten	Nutzen			NNT				Vortioxetin	Citalopram	Differenz	Wert	95-KI	MADRS-Ansprechrates								LOCF-Daten	71.3%	46.2%	25.0%	4	3.28/5.12		OC-Daten	84.8%	54.3%	30.5%	3	2.77/4.03	MADRS/HAMD-Ansprechrates (Clusteranalyse)								LOCF-Daten	63.3%	34.5%	29.0%	3	2.90/4.24		OC-Daten	77.6%	41.5%	36.0%	3	2.39/3.31	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
Endpunkt	Daten	Nutzen			NNT																																																					
		Vortioxetin	Citalopram	Differenz	Wert	95-KI																																																				
MADRS-Ansprechrates																																																										
	LOCF-Daten	71.3%	46.2%	25.0%	4	3.28/5.12																																																				
	OC-Daten	84.8%	54.3%	30.5%	3	2.77/4.03																																																				
MADRS/HAMD-Ansprechrates (Clusteranalyse)																																																										
	LOCF-Daten	63.3%	34.5%	29.0%	3	2.90/4.24																																																				
	OC-Daten	77.6%	41.5%	36.0%	3	2.39/3.31																																																				

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<p>Tabelle 10: Absolute Differenzen in Plazebo-adjustierten Remissionsraten in der Zielpopulation zu Vortioxetin gegenüber Citalopram und korrespondierende NNT-Werte</p> <table border="1" data-bbox="282 647 1149 1070"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Daten</th> <th>Nutzen</th> <th></th> <th></th> <th>NNT</th> <th></th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Vortioxetin</td> <td>Citalopram</td> <td>Differenz</td> <td>Wert</td> <td>95-KI</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LOCF-Daten</td> <td>64.9%</td> <td>37.5%</td> <td>27.45%</td> <td>4</td> <td>3.04/4.56</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OC-Daten</td> <td>78.5%</td> <td>44.9%</td> <td>33.6%</td> <td>3</td> <td>2.54/3.60</td> </tr> <tr> <td colspan="7">MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LOCF-Daten</td> <td>63.6%</td> <td>34.5%</td> <td>29.0%</td> <td>3</td> <td>2.90/4.24</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OC-Daten</td> <td>77.6%</td> <td>41.5%</td> <td>36.0%</td> <td>3</td> <td>2.39/3.31</td> </tr> </tbody> </table> <p>NNT: Number-Needed-To treat; 95-KI: 95% Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Asberg Depression Skala; HAMD: Hamilton Depressionsskala; LOCF: Last observation carried forward; OC: Observed Cases</p> <p>In der Teilpopulation mit mittelgradiger bzw. schwerer Depression wurden die folgenden absoluten Differenzen im Ansprechen und der Remission im Laufe der Akuttherapie festgestellt:</p>	Endpunkt	Daten	Nutzen			NNT				Vortioxetin	Citalopram	Differenz	Wert	95-KI	MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)								LOCF-Daten	64.9%	37.5%	27.45%	4	3.04/4.56		OC-Daten	78.5%	44.9%	33.6%	3	2.54/3.60	MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)								LOCF-Daten	63.6%	34.5%	29.0%	3	2.90/4.24		OC-Daten	77.6%	41.5%	36.0%	3	2.39/3.31	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
Endpunkt	Daten	Nutzen			NNT																																																					
		Vortioxetin	Citalopram	Differenz	Wert	95-KI																																																				
MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)																																																										
	LOCF-Daten	64.9%	37.5%	27.45%	4	3.04/4.56																																																				
	OC-Daten	78.5%	44.9%	33.6%	3	2.54/3.60																																																				
MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)																																																										
	LOCF-Daten	63.6%	34.5%	29.0%	3	2.90/4.24																																																				
	OC-Daten	77.6%	41.5%	36.0%	3	2.39/3.31																																																				

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<p>Tabelle 11: Absolute Differenzen in Plazebo-adjustierten Response und Remissionsraten differenziert nach Schweregraden zu Vortioxetin gegenüber Citalopram als NNT-Werte (LOCF-Daten)</p> <table border="1" data-bbox="280 646 1142 1289"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Subgruppe</th> <th>NNT</th> <th>95-KI</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <th>Wert</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">MADRS-Ansprechrates</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mittelgradige MDE</td> <td>4</td> <td>3.09/5.09</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Schwere MDE</td> <td>4</td> <td>2.94/7.99</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS/HAMD-Ansprechrates (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mittelgradige MDE</td> <td>4</td> <td>2.90/4.59</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Schwere MDE</td> <td>4</td> <td>2.96/8.17</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mittelgradige MDE</td> <td>4</td> <td>2.91/4.65</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Schwere MDE</td> <td>4</td> <td>2.83/6.98</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mittelgradige MDE</td> <td>3</td> <td>2.84/4.46</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Schwere MDE</td> <td>4</td> <td>2.74/6.40</td> </tr> </tbody> </table> <p>NNT: Number-Needed-To treat; 95-KI: 95% Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Asberg Depression Skala; HAMD: Hamilton Depressionsska-</p>	Endpunkt	Subgruppe	NNT	95-KI			Wert		MADRS-Ansprechrates					Mittelgradige MDE	4	3.09/5.09		Schwere MDE	4	2.94/7.99	MADRS/HAMD-Ansprechrates (Clusteranalyse)					Mittelgradige MDE	4	2.90/4.59		Schwere MDE	4	2.96/8.17	MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)					Mittelgradige MDE	4	2.91/4.65		Schwere MDE	4	2.83/6.98	MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)					Mittelgradige MDE	3	2.84/4.46		Schwere MDE	4	2.74/6.40	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
Endpunkt	Subgruppe	NNT	95-KI																																																							
		Wert																																																								
MADRS-Ansprechrates																																																										
	Mittelgradige MDE	4	3.09/5.09																																																							
	Schwere MDE	4	2.94/7.99																																																							
MADRS/HAMD-Ansprechrates (Clusteranalyse)																																																										
	Mittelgradige MDE	4	2.90/4.59																																																							
	Schwere MDE	4	2.96/8.17																																																							
MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)																																																										
	Mittelgradige MDE	4	2.91/4.65																																																							
	Schwere MDE	4	2.83/6.98																																																							
MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)																																																										
	Mittelgradige MDE	3	2.84/4.46																																																							
	Schwere MDE	4	2.74/6.40																																																							

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																					
	<p>la; LOCF: Last observation carried forward; MDE: Major depressive Episode</p> <p>In den Subgruppen Alter und Geschlecht wurden die folgenden absoluten Differenzen im Ansprechen und der Remission im Laufe der Akuttherapie festgestellt:</p> <p>Tabelle 12: Absolute Differenzen in Plazebo-adjustierten Response und Remissionsraten differenziert nach Alter zu Vortioxetin gegenüber Citalopram als NNT-Werte (LOCF-Daten)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Subgruppe</th> <th>NNT</th> <th></th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <th>Wert</th> <th>95-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">MADRS-Ansprechrage</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter ≤ 50 Jahre</td> <td>3</td> <td>2.76/4.35</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter > 50 Jahre</td> <td>14</td> <td>5.88/-41.39</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS/HAMD-Ansprechrage (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter ≤ 50 Jahre</td> <td>3</td> <td>2.75/4.33</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter > 50 Jahre</td> <td>9</td> <td>4.88/88.16</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Subgruppe	NNT				Wert	95-KI	MADRS-Ansprechrage					Alter ≤ 50 Jahre	3	2.76/4.35		Alter > 50 Jahre	14	5.88/-41.39	MADRS/HAMD-Ansprechrage (Clusteranalyse)					Alter ≤ 50 Jahre	3	2.75/4.33		Alter > 50 Jahre	9	4.88/88.16	MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)				<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>
Endpunkt	Subgruppe	NNT																																				
		Wert	95-KI																																			
MADRS-Ansprechrage																																						
	Alter ≤ 50 Jahre	3	2.76/4.35																																			
	Alter > 50 Jahre	14	5.88/-41.39																																			
MADRS/HAMD-Ansprechrage (Clusteranalyse)																																						
	Alter ≤ 50 Jahre	3	2.75/4.33																																			
	Alter > 50 Jahre	9	4.88/88.16																																			
MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)																																						

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Alter ≤ 50 Jahre</td> <td>3</td> <td>2.68/4.19</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter > 50 Jahre</td> <td>9</td> <td>4.82/64.90</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter ≤ 50 Jahre</td> <td>3</td> <td>2.53/3.80</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Alter > 50 Jahre</td> <td>10</td> <td>5.05/167.81</td> </tr> </table> <p>NNT: Number-Needed-To treat; 95-KI: 95% Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Asberg Depression Skala; HAMD: Hamilton Depressionsskala; LOCF: Last observation carried forward; MDE: Major depressive Episode</p> <p>Tabelle 13: Absolute Differenzen in Plazebo-adjustierten Response und Remissionsraten differenziert nach Geschlecht zu Vortioxetin gegenüber Citalopram als NNT-Werte (LOCF-Daten)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Subgruppe</th> <th>NNT</th> <th>95-KI</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <th>Wert</th> <th>95-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">MADRS-Ansprechrage</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Frauen</td> <td>6</td> <td>4.00/8.87</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Männer</td> <td>2</td> <td>2.01/3.11</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS/HAMD-Ansprechrage (Clusteranalyse)</td> </tr> </tbody> </table>		Alter ≤ 50 Jahre	3	2.68/4.19		Alter > 50 Jahre	9	4.82/64.90	MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)					Alter ≤ 50 Jahre	3	2.53/3.80		Alter > 50 Jahre	10	5.05/167.81	Endpunkt	Subgruppe	NNT	95-KI			Wert	95-KI	MADRS-Ansprechrage					Frauen	6	4.00/8.87		Männer	2	2.01/3.11	MADRS/HAMD-Ansprechrage (Clusteranalyse)					
	Alter ≤ 50 Jahre	3	2.68/4.19																																												
	Alter > 50 Jahre	9	4.82/64.90																																												
MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)																																															
	Alter ≤ 50 Jahre	3	2.53/3.80																																												
	Alter > 50 Jahre	10	5.05/167.81																																												
Endpunkt	Subgruppe	NNT	95-KI																																												
		Wert	95-KI																																												
MADRS-Ansprechrage																																															
	Frauen	6	4.00/8.87																																												
	Männer	2	2.01/3.11																																												
MADRS/HAMD-Ansprechrage (Clusteranalyse)																																															
		<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>																																													

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																		
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td></td> <td>Frauen</td> <td>5</td> <td>3.86/8.20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Männer</td> <td>2</td> <td>1.89/2.81</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Frauen</td> <td>5</td> <td>3.46/6.60</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Männer</td> <td>3</td> <td>2.30/3.95</td> </tr> <tr> <td colspan="4">MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Frauen</td> <td>4</td> <td>2.99/5.04</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Männer</td> <td>4</td> <td>2.74/5.53</td> </tr> </tbody> </table> <p>NNT: Number-Needed-To treat; 95-KI: 95% Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery Asberg Depression Skala; HAMD: Hamilton Depressionsskala; LOCF: Last observation carried forward; MDE: Major depressive Episode</p> <p>Die Kennzahl NNT ist sehr gut geeignet, um die Effektivität einer Therapie im Vergleich zu einer Alternativtherapie einzuschätzen und Kennzahlen wie Relatives Risiko in den Alltag zu übersetzen. Sie gibt an, wie viele Patienten mit einer bestimmten Behandlung therapiert werden müssen, um im Vergleich zu einer Alternativbehandlung einen zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen. Dies setzt implizit voraus, dass die neue Behandlung tatsächlich besser</p>		Frauen	5	3.86/8.20		Männer	2	1.89/2.81	MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)					Frauen	5	3.46/6.60		Männer	3	2.30/3.95	MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)					Frauen	4	2.99/5.04		Männer	4	2.74/5.53		
	Frauen	5	3.86/8.20																																
	Männer	2	1.89/2.81																																
MADRS-Remissionsrate (MADRS < 12 Punkte)																																			
	Frauen	5	3.46/6.60																																
	Männer	3	2.30/3.95																																
MADRS/HAMD-Remissionsrate (Clusteranalyse)																																			
	Frauen	4	2.99/5.04																																
	Männer	4	2.74/5.53																																

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist als die Standardmethode. Dabei gilt: je geringer die NNT, umso effektiver ist die Behandlung. Der Extremfall, eine NNT von 1, würde bedeuten, dass jeder behandelte Patient von der neuen Therapie profitiert. Die Interpretation von NNTs muss dabei immer kontextabhängig erfolgen. In den psychiatrischen Indikationen gilt eine NNT von ≤ 10 als klinisch bedeutsam (Citrome/Ketter 2013). Eine NNT von 3 bzw. 4, wie sie in den Clusterendpunkten Ansprechrate und Remissionsrate für die Zielpopulation vorliegt, bedeutet, dass jeder 3. bzw. 4. mit Vortioxetin behandelte Patient einen höheren Therapieerfolg im Vergleich zu Citalopram erzielt. Die Behandlung mit Vortioxetin ist klinisch relevant besser als die Behandlung mit Citalopram.</p> <p>Zusammenfassend wird festgestellt, dass der Vergleich von relativen und absoluten Differenzen in den patientenrelevanten Endpunkten Ansprech- und Remissionsrate vergleichbare Resultate zeigt. Die robuste, konsistente Datenlage, wie im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt, wird durch die aktuellen Daten zu den absoluten Differenzen bestätigt. Somit ist die klinische Relevanz der Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram auf einer noch breiteren Basis bestätigt worden. Der Zusatznutzen von Vortioxetin</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Vergleich zu Citalopram ist erheblich.</p> <p>2. Verbesserung kognitiver Fähigkeiten</p> <p>Die Depression kann geprägt sein von kognitiven Beeinträchtigungen, die mannigfaltige Auswirkungen auf soziale Funktionsniveaus haben können. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass kognitive Dysfunktion bei depressiven Patienten das Ansprechen auf die Therapie sowie das Rückfallrisiko und soziale Funktionsniveau stark negativ beeinflussen kann (Übersicht: s. Otte 2014).</p> <p>In einer Studie mit Ärzten und Patienten wurde die Beseitigung der kognitiven Störungen im Rahmen der antidepressiven Therapie von beiden Gruppen als relevanter Endpunkt der Therapie bewertet (Danner et al. 2011). In einem Delphi-Panel wurde die klinische Relevanz der Kognition in der antidepressiven Therapie für den deutschen Versorgungskontext bestätigt (Gründer 2014).</p> <p>Aus diesem Grunde wurde der Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ in dem Dossier zur Nutzenbewertung von Vortio-</p>	<p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>xetin berücksichtigt. Neben den bereits im Dossier aufgeführten und bisher nicht in der Bewertung berücksichtigten Analysen stehen gegenwärtig weitere Daten zur Verfügung (Schnitker 2015b). Diese Daten basieren nicht auf der Einzelitemanalyse sondern inkludieren weitere Items der validierten psychometrischen Skala MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Im Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ werden folgende Items subsumiert:</p> <ul style="list-style-type: none">- Antriebsmangel (Item 7)- Konzentrationsschwierigkeiten (Item 6)- Gefühl der Gefühlslosigkeit (Item 8) <p>Die aktuellen Analysen stellen somit den Endpunkt Kognition auf eine breitere Basis. Die Analysen wurden methodisch in identischer Weise durchgeführt wie im Dossier zur Analyse der Einzelitems dargestellt.</p> <p>Für die Akuttherapie der Depression zeigte die Veränderung des Faktors Kognition im Vergleich zu Therapiebeginn (LOCF-Daten) für die Zielpopulation (mittelgradige und schwere Depression) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber</p>	

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Citalopram (Hedges's g: -0.330; 95-CI -0.518/-0.141; p = 0.0006). Diese Analysen konnten in einer Sensitivitätsanalyse (OC-Daten) bestätigt werden (Hedges's g: -0.445; 95-CI -0.651/-0.238; p < 0.0001).</p> <p>Tabelle 14: Analysen zur Zielpopulation (mittelgradige und schwere Depression) (LOCF-Daten).</p> <table border="1" data-bbox="280 826 1153 1007"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe</th> <th>Hedges's g</th> <th>Konfidenzintervall (95-CI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Schweregrad mittelgradige und schwere MDE</td> </tr> <tr> <td>LOCF</td> <td>-0.330</td> <td>-0.518/-0.141</td> <td>0.0006</td> </tr> <tr> <td>OC</td> <td>-0.445</td> <td>-0.651/-0.238</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>95-KI: 95% Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; OC: Observed Cases; MDE: Major depressive Episode</p> <p>In den Subgruppenanalysen (Schweregrad, Alter und Geschlecht) wurden sowohl für die LOCF- als auch OC-Daten keine relevanten Interaktionen festgestellt. In den Subgruppen wurden folgende Resultate registriert:</p>	Patientengruppe	Hedges's g	Konfidenzintervall (95-CI)	p-Wert	Schweregrad mittelgradige und schwere MDE				LOCF	-0.330	-0.518/-0.141	0.0006	OC	-0.445	-0.651/-0.238	<0.0001	
Patientengruppe	Hedges's g	Konfidenzintervall (95-CI)	p-Wert															
Schweregrad mittelgradige und schwere MDE																		
LOCF	-0.330	-0.518/-0.141	0.0006															
OC	-0.445	-0.651/-0.238	<0.0001															

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																									
	<p>Tabelle 15: Subgruppenanalysen zu Schweregrad der Depression, Alter und Geschlecht (LOCF-Daten)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>Hedges's g</th> <th>Konfidenzintervall (95-CI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schweregrad</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>mittelgradige MDE</td> <td>-0.304</td> <td>-0.543/-0.065</td> <td>0.0126</td> </tr> <tr> <td>schwere MDE</td> <td>-0.442</td> <td>-0.916/0.032</td> <td>0.0678</td> </tr> <tr> <td>Alter</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤ 50 Jahre</td> <td>-0.296</td> <td>-0.527/-0.065</td> <td>0.0121</td> </tr> <tr> <td>>50 Jahre</td> <td>-0.386</td> <td>-0.715/-0.058</td> <td>0.0213</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>-0.285</td> <td>-0.516/-0.055</td> <td>0.0150</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>-0.435</td> <td>-0.829/-0.041</td> <td>0.0304</td> </tr> </tbody> </table> <p>95-KI: 95% Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; OC: Observed Cases; MDE: Major depressive Episode</p> <p>Die Subgruppenanalysen auf Basis der LOCF-Daten zeigen eine Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram im Faktor Kognition. Die Überlegenheit war statistisch signifikant; mit der Ausnahme in der Teilpopulation der schwer depressiven Patienten.</p>	Subgruppe	Hedges's g	Konfidenzintervall (95-CI)	p-Wert	Schweregrad				mittelgradige MDE	-0.304	-0.543/-0.065	0.0126	schwere MDE	-0.442	-0.916/0.032	0.0678	Alter				≤ 50 Jahre	-0.296	-0.527/-0.065	0.0121	>50 Jahre	-0.386	-0.715/-0.058	0.0213	Geschlecht				Frauen	-0.285	-0.516/-0.055	0.0150	Männer	-0.435	-0.829/-0.041	0.0304	
Subgruppe	Hedges's g	Konfidenzintervall (95-CI)	p-Wert																																							
Schweregrad																																										
mittelgradige MDE	-0.304	-0.543/-0.065	0.0126																																							
schwere MDE	-0.442	-0.916/0.032	0.0678																																							
Alter																																										
≤ 50 Jahre	-0.296	-0.527/-0.065	0.0121																																							
>50 Jahre	-0.386	-0.715/-0.058	0.0213																																							
Geschlecht																																										
Frauen	-0.285	-0.516/-0.055	0.0150																																							
Männer	-0.435	-0.829/-0.041	0.0304																																							

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die korrespondierenden Sensitivitätsanalysen anhand der OC-Daten zeigen in allen Analysen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram. Die Analysen zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten sind robust und zeigen konsistente Ergebnisse der statistisch signifikanten Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram.</p> <p>Die zusätzlichen neuen Analysen zum Kognitionsfaktor bestätigen die Daten, die im Dossier auf Basis der Einzelitemanalysen durchgeführt wurden. In unterschiedlichen Analysen wurde gezeigt, dass Vortioxetin dem Citalopram in der Verbesserung kognitiver Fähigkeiten statistisch signifikant überlegen ist. Sensitivitätsanalysen bestätigen diese Ergebnisse. Die klinische Überlegenheit von Vortioxetin ist konsistent und robust belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. APA - American Psychiatric Association (2010): Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Washington London: American Psychiatric Publishing.
2. BKK (2014): BKK Gesundheitsreport 2014. Online im Internet unter http://www.bkk-dachverband.de/fileadmin/publikationen/gesundheitsreport_2014/BKK_Gesundheitsreport.pdf.
3. Brieden, A./Pogarell, O. (2015): Regionale Heterogenität multizentrischer Studien mit Vortioxetin Erklärungsversuche mit Hilfe der 'Endpunktorientierten Clusteroptimierung'.
4. Sherwood Brown, E./Vigil, L./Khan, D. A./Liggin, J. D. M./Carmody, T. J./Rush, A. J. (2005): A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study.
5. CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum) (2005): HAMD. In: Internationale Skalen für Psychiatrie.
6. Citrome, L./Ketter, T. A. (2013): When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed.
7. Clayton, A. H. (2013): The impact of antidepressant-associated sexual dysfunction on treatment adherence in patients with major depressive disorder. In: Current Psychiatry Reviews, Bd. 9, H. 4, S. 293-301.
8. 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.
9. Deutscher Bundestag (2010): Drucksache 17/2413 - Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz - AMNOG).
10. Deutscher Bundestag (2013): Drucksache 17/13770 - Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss).
11. DGPPN (2012): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung – Version 1.3.
12. DGPPN (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung – Version 5.
13. EMA (2013a): Brintellix. Vortioxetine: Procedure No. EMEA/H/C/002717. Applicant: H. Lundbeck A/S. Assessment report for an initial marketing authorisation application. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf.
14. EMA (2013b): 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.

15. G-BA (2013a): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-023, Vortioxetine zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
16. GBA (2013b): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2013-B-023 Vortioxetine. Stand 27. Mai 2013".
17. GBA (2013c): Modul 4, Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013. Online im Internet unter https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3528/2013-04-18_Anl2_6_Modul4.pdf.
18. GBA (2013d): Modul 3, Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013. Online im Internet unter https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3526/2013-04-18_Anl2_5_Modul3.pdf.
19. GBA (2014): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-013, Vortioxetine zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
20. GBA (2015): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Stand 16. April 2015. Online im Internet unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
21. Gründer, G. (2014): AHP-Präferenzen in der Depressionsbehandlung.
22. IQWiG (2011): Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Vorbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf.
23. IQWiG (2012): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen - Rechentool zur Kostenbestimmung für den Vorbericht. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/G09-01_Vorbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin-Bupropion-und-Mirtazapin.pdf.
24. IQWiG (2013): Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/G09-01_Abschlussbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin.pdf.
25. IQWiG (2015a): Vortioxetin. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 317.
26. IQWiG (2015b): Allgemeine Methoden Version 4.2. Online im Internet unter https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
27. Jacobsen, P. L./Mahableshwarkar, A. R./Chen, Y./Chrones, L./Clayton, A. H. (2014): Randomized, double-blind, head-to-head, flexible-dose study of vortioxetine vs escitalopram in sexual functioning in adults with well controlled major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. In: Poster presented at the 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 22–26 June 2014; Vancouver.
28. Khin, N. A./Chen, Y. F./Yang, Y./Yang, P./Laughren, T. P. (2011): Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 72, H. 4, S. 464-472.

29. Koesters, M./Ostuzzi, G./Barbui, C (2015): Vortioxetine for depression in adults. Protocol.
30. Lesperance, F./Frasure-Smith, N./Koszycki, D./Laliberte, M. A./ van Zyl, L./van Zyl, L. T./Baker, B./Swenson, J. R./Ghatavi, K./Abramson, B. L./Dorian, P./Guertin, M. C. (2007): Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) Trial.
31. Lundbeck (2011): Wichtige Arzneimittelinformationen für medizinisches Fachpersonal. („Rote-Hand-Brief“). Zusammenhang von CIPRAMIL® (Citalopramhydrobromid/ Citalopramhydrochlorid) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. 31. Oktober 2011.
32. Lundbeck/Cipramil (2014): Fachinformation Cipramil® 20 mg/40 mg, Filmtabletten (Stand November 2014).
33. Lundbeck/Brintellix (2015): Fachinformation Brintellix® 10 mg Filmtabletten (Stand Juni 2015).
34. Lundbeck (2015): GKV Verordnungsmenge in Defined Daily Dosages (DDD) für Antidepressiva als Mittel der zweiten Wahl. Datum: 20.08.2015.
35. Mahableshwarkar, A. R./Zajacka, J./Jacobson, W./Chen, Y./Keefe, R. S. E. (2015): A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. In: Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, Bd. 40, H. 8, S. 2025-2037.
36. Malhi, G. S./Adams, D./Porter, R./Wignall, A./Lampe, L./O'Connor, N./Paton, M./Newton, L. A./Walter, G./Taylor, A./Berk, M./Mulder, R. T. (2009): Clinical practice recommendations for depression., H. 1600-5473.
37. Mathews, M./Gommoll, C./Chen, D./Nunez, R./Khan, A. (2015): Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
38. McIntyre, R. S./Lophaven, S./Olsen, C. K. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. In: Int.J Neuropsychopharmacol., Bd. 17, H. 10, S. 1557-1567.
39. Melchior, H./Schulz, H./Härter, M. (2014): Faktencheck Gesundheit. Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen.
40. Möller, H. J. (2014): Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressiva-Studien. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 5, S. 211-218.
41. Montgomery, S. A./Nielsen, R. Z./Poulsen, L. H./Haggström, 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, Bd. 29, H. 5, S. 470-482.
42. NICE - National Institute for Health and Care Excellence (2009): Clinical guideline 90. Depression in adults- the treatment and management of depression in adults.

43. Otte, C. (2014): Depression und kognitive Dysfunktion - klinische Relevanz und therapeutische Implikationen. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 2, S. 40-49.
44. RKI (2008): Heft 41. Psychotherapeutische Versorgung.
45. Rush, A. J./Trivedi, M. H./Wisniewski, S. R./Stewart, J. W./Nierenberg, A. A./Thase, M. E./Ritz, L./Biggs, M. M./Warden, D./Luther, J. F./Shores-Wilson, K./Niederehe, G./Fava, M. (2006): Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression. In: The New England journal of medicine, Bd. 03/24, S. 1231-1242.
46. Schnittker, J./Schöneberg, G. (2015a): Indirect comparison of vortioxetine and citalopram based on metaanalyses of placebo-controlled clinical studies of vortioxetine and citalopram in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD): Absolute differences of response and remission rates, NNT (6th Supplement)..
47. Schnittker, J./Schöneberg, G. (2015b): Indirect comparison of vortioxetine and citalopram based on metaanalyses of placebo-controlled clinical studies of vortioxetine and citalopram in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD): Cognition factor (4th Supplement)..
48. Schnittker, J./Schöneberg, G. (2015c): Indirect comparison of vortioxetine and citalopram based on metaanalyses of placebo-controlled clinical studies of vortioxetine and citalopram in the treatment of Major Depressive Disorder MDD): Modified choice of citalopram studies (9th Supplement).
49. Serretti, A./Mandelli, L. (2010): Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis.
50. Stein, D. J./Baldwin, D. S./Dolberg, O. T./Despiegel, N./Bandelow, B. (2006): Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram.
51. Wang, Y./Nomikos, G. G./Karim, A./Munsaka, M./Serenko, M./Liosatos, M./Harris, S. (2013): Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: Results of a thorough QT/QTc study. In: Clinical Pharmacology in Drug Development, Bd. 2, H. 4, S. 298-309.
52. Wenzel-Seifert, K./Wittmann, M./Haen, E. (2011): Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. In: Deutsches Arzteblatt, Bd. 108, H. 41, S. 687-693.
53. WHO - World Health Organization (2009): Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care.

7.2 Stellungnahme: Fr. Dipl.-Med. Bolling

Datum	21. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	<i>Dipl.-Med.. Susanne Bolling</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fr. Dipl.-Med. Bolling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>mit Interesse verfolge ich den Verlauf der Diskussion um die Bewertung des neu eingeführten Medikamentes Vortioxetin (Brintellix®), das nun seit einigen Monaten zur Verordnung bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung zur Verfügung steht. Nach Studienlage wird durch die multimodale Wirkung des Medikamentes insbesondere auch die kognitive Beeinträchtigung der Patienten nachhaltig verbessert oder behoben.</p> <p>Ich bin als Fachärztin für Psychiatrie/ Psychotherapie in eigener Praxis tätig, behandle im Quartal ca. 850 Patienten. Von einer depressiven Störung betroffen sind davon ca. 550 Patienten. Die Mehrzahl von diesen stellt sich mit einer mittelschweren depressiven Episode vor, eine kleinere Gruppe mit einer schwer depressiven Episode. Nur wenige Patienten kommen wegen einer leichten depressiven Verstimmung - diese werden mehrheitlich durch meine hausärztlichen Kollegen versorgt oder suchen sich primär eine psychotherapeutische Behandlung.</p> <p>Auch in Sachsen-Anhalt sind die SSRI, und da das Citalopram, Leitsubstanz zur Behandlung der Depression. Nach dem Rote-Hand Brief zum Citalopram sind bei jedem zu behandelnden Patienten ein Vor-EKG und EKG -Kontrollen notwendig, was zwar machbar, aber für manche Patienten natürlich mit einem Zeitverlust verbunden ist und zusätzliche Kosten verursacht.</p> <p>In vielen anderen Fachrichtungen ist man dringend darauf angewiesen, differenziert und patientenspezifisch behandeln zu können. In der MS-Therapie oder der Therapie onkologischer Erkrankungen sind in den</p>	<p>Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.</p>

Stellungnehmer: Fr. Dipl.-Med. Bolling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>letzten Jahren durch die Entwicklung und Zulassung spezifischer medikamentöser Therapien die Lebensqualität und Überlebenschancen der Patienten gestiegen. Die Situation ist in der Psychiatrie/ Psychotherapie nicht anders und meine Patienten sollten die gleichen Chancen haben!</p> <p>Die Erkrankung an einer Depression ist für den Patienten eine Qual, ein schwerer Einschnitt ins Leben und eine große Belastung für die Menschen um den Betroffenen herum. Familienleben kommt zum Erliegen, im Job funktioniert nichts und häufig ist die Erkrankung letztendlich mit einem Arbeitsplatzverlust und ggf. einer Frühberentung verbunden. Oft bleiben noch „Restsymptome“ bestehen, zumeist in den Bereichen Kognition und Antrieb. Nicht umsonst stellen sich viele Patienten in der Altersgruppe über 45 unter dem Verdacht einer beginnenden Demenz vor und es stellt sich dann aber die Diagnose einer Depression.</p> <p>Meine vordringlichste Aufgabe ist es, den Betroffenen umfänglich zu behandeln, so spezifisch und differenziert wie möglich, und an seine Symptomatik sowie körperliche und persönliche Situation angepasst. Nebenwirkungen sollten dabei so gering als möglich sein.</p> <p>In den Vorgaben zur Behandlung der Depression (basierend auf der S3-Leitlinie „Unipolare Depression“) sind Behandlungsstrategien festgelegt, die an den ambulanten Möglichkeiten vorbeigehen. Die leichte Depression soll nicht-medikamentös nur mit Psychotherapie behandelt werden. Dies ist durch uns oder die hausärztlichen Kollegen schon aus Zeitgründen nicht zu leisten, da der Zugang zu Psychotherapie für den Patienten untragbar lange Wartezeiten mit sich bringt, so dass überbrückend oft mit Citalopram behandelt wird. Die mittelschwere Depression soll mit SSRI oder Psychotherapie, die schwere Depression in Kombination aus SSRI und zusätzlich Psychotherapie behandelt werden. Aus meiner Erfahrung ist gerade der schwer depressive Patient in seiner</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von leichten depressiven Episoden dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Fr. Dipl.-Med. Bolling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>akuten Situation nicht psychotherapeutisch erreichbar, er ist zumeist deutlich in seiner Konzentration und Aufmerksamkeit eingeschränkt, oft ambivalent. Terminvorgaben sind für ihn eine Qual. Auch in der Klinik wird er nicht in psychotherapeutische Einzel- oder Gruppenbehandlungen integriert - eine rehabilitative Einrichtung würde einen solchen Patienten nicht aufnehmen. Nach Abklingen der Symptomatik unter Medikation und beginnender Stabilisierung ist sicher Psychotherapie empfehlenswert, wiederum nicht für jeden, bei den Patientenzahlen auch gar nicht machbar. In meinem Gebiet gibt es immerhin 10 Psychotherapeuten, trotzdem gibt es Wartefristen von ½ bis ¾ Jahr. Eben deshalb ist es mir wichtig, meine Patienten so effizient wie auch optimal zu behandeln.</p> <p>Ich setze nach meiner Statistik zu 52% SSRI ein, 48 % verteilen sich auf die anderen Wirkstoffgruppen – darunter auch Brintellix - das inzwischen etwas über 60 Patienten erhalten. Davon sind 30 Patienten primär von mir auf das Medikament eingestellt worden, die anderen Patienten wurden umgestellt - von allen Wirkstoffgruppen her. Manche Patienten haben schon lange auf die Zulassung des Wirkstoffes gewartet.</p> <p>Die Umstellung der Patienten diene dem Versuch, durch eine neue Wirkstoffklasse möglicherweise neben der Symptomverbesserung auch eine Remission zu erreichen, da bei allen diesen Patienten durch die Vormedikation kein zufriedenstellendes Befinden erreicht werden konnte. Meine Leitsubstanz Citalopram ist ein gutes Antidepressivum, zeigt eine gute stimmungsaufhellende und antriebssteigernde Wirkung, war revolutionär bei seiner Einführung, hat aber bei bestimmten Patienten - nach meiner Erfahrung insbesondere denen mit melancholischer/endogener Depression- auch seine Grenzen, die sich dann besonders im Bereich Kognition zeigen. Übrigens wurde Citalopram in Sachsen/ Anhalt auch erst dann als Leitsubstanz empfohlen, nachdem</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten,</p>

Stellungnehmer: Fr. Dipl.-Med. Bolling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>es als Generikum auf dem Markt war. Zuvor waren wir aufgefordert, bei den Trizyklika zu bleiben.</p> <p>Erste Symptomverbesserungen unter Vortioxetin wurden nach circa 8 Tagen festgestellt. Bei den umgestellten Patienten blieb der Zustand zunächst gleich, die Umstellung von der Vormedikation direkt auf Vortioxetin war in allen Fällen problemlos, danach wurden unterschiedliche Verbesserungen beschrieben: nicht mehr so schnell erschöpft, weniger Tagesschwankungen, gleichbleibender in der Stimmung, Antrieb besser, Konzentration besser, ausgeglichener, wacher, wie aufgehellet.</p> <p>Brintellix ist sicher kein Präparat, das die Mehrzahl der Patienten bekommen muss, aber es ist aus meiner Sicht und nach meiner bisherigen Erfahrung sicher ein Medikament, das es mir ermöglicht, einen Teil meiner depressiven Patienten gezielter und differenzierter sowohl in Bezug auf ihre Symptomatik als auch hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen anderer Substanzgruppen (Gewichtszunahme, kardiale Nebenwirkungen, Libidostörungen, serotonerges Syndrom, Durchfall, Übelkeit, Hyperhidrosis) zu behandeln.</p> <p>Besonderen Stellenwert hat Vortioxetin in der Behandlung meiner älteren Patienten, bei denen die im Vergleich zu Citalopram signifikant bessere kardiale Verträglichkeit von besonderer Bedeutung ist. Speziell diese Patienten profitieren von einer höheren Behandlungssicherheit und einem durch Wegfall der laufenden EKG-Kontrollen weniger aufwändigen Verlauf der Behandlung. Diesen Vorteil schätze ich in der Betreuung meiner Patienten in Alten- und Pflegeheimen als besonders nützlich und wertvoll ein.</p> <p>Für die differenzierte, patientenindividuelle Therapie der Depression stellt Vortioxetin eine hochwillkommene Bereicherung meiner therapeutischen Palette dar.</p>	<p>die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p> <p>Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des vorgelegten indirekten Vergleiches keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor; dies gilt auch im Hinblick auf spezifische Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Fr. Dipl.-Med. Bolling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit freundlichen Grüßen Dipl.-Med. Susanne Bolling Praxis für Psychiatrie Sixtistraße 16a 06217 Merseburg	
	Der Fallbericht wurde zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Anlage: Ein Fallbericht

Fallbericht zum Einsatz von Vortioxetin (Brintellix)

Eine 52jährige Patientin, verheiratet, eine Tochter, ist seit 10 Jahren in meiner ambulanten Behandlung wegen rezidivierender depressiver Episoden. In den ersten 7 Jahren waren fast jährlich auch in stationärer Behandlungen notwendig. Seit 5 Jahren kann sie ihren Beruf als Lehrerin nicht mehr ausüben, sie wurde berentet.

Sie erhielt Medikamente aller Wirkstoffklassen einschließlich der Trizyklika. Sie bekam auch Lithium als Phasenprophylaktikum, mit verheerenden Nebenwirkungen einer Gewichtszunahme von fast 25 kg.

In den letzten drei Jahren konnten wir sie mit einer Kombination aus Elontril 300mg, Venlafaxin 225mg und Quetiapin 600mg soweit stabilisieren, das sie nicht weiter an Gewicht zunahm und keine stationären Behandlungen notwendig waren. Die Patientin war mit diesem Behandlungsergebnis einigermaßen zufrieden. Weiterhin bestanden Einschränkungen in der Durchhaltefähigkeit, in der Konzentration und bei der Aufmerksamkeit. Dieses und die fortbestehenden ausgeprägten Stimmungsschwankungen im Tagesverlauf schränkten sie aber weiterhin in ihrer Lebensqualität sehr deutlich ein. Sie fürchtete sich davor, das Enkelkind zu betreuen, aus Angst, den Tag nicht durchzuhalten.

Sie erhielt Vortioxetin nach der Einführung zunächst zusätzlich zur bestehenden Medikation, beginnend mit 5mg, inzwischen aufdosiert auf 20mg. Wir konnten Venlafaxin inzwischen absetzen- bedingt durch dieses Medikament schwitzte sie fürchterlich- nun nicht mehr. Sie fühlt sich seit drei Monaten ausgeglichener, sie sei weniger müde, könne sich besser konzentrieren. Sie habe angefangen, ein Fotobuch für die Enkelin zu machen, etwas, was sie sich vor einem halben Jahr nicht hätte vorstellen können. Die Lebensqualität der Patientin hat sich wesentlich verbessert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

7.3 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Brieden

Datum	23.08.2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Andreas Brieden, galor GmbH, Spitzelbergstraße 10a, 81476 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Andreas Brieden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die enorme Bedeutung quantitativer Methoden für die Nutzenbewertung ist unumstritten. Jedoch sollte nach Meinung des Stellungnehmenden ihr Zweck darin bestehen, dass den mit Ihnen gewonnenen Ergebnissen kein (alles-) entscheidender, aber zumindest ein wichtiger, entscheidungsunterstützender Charakter zufällt. Dieses bedeutet, dass die insbesondere mit (medizin-) statistischen Methoden berechneten Ergebnisse von Medizinern interpretiert werden müssen, um hiernach in eine entsprechende Beurteilung entscheidungsunterstützend einzufließen. Der entscheidende Erkenntnisgewinn der quantitativen Methoden entsteht somit nicht dadurch, zu wissen in welcher Höhe Ergebnisse oder besser Kennzahlen vorliegen, sondern zu verstehen warum dieses der Fall ist. Kontextspezifische Fachexpertise ist somit zwingend erforderlich, nicht nur um kontextabhängig die Bedeutung und Relevanz statistischer, in der Regel automatisiert berechneter Kennzahlen zu interpretieren.</p> <p>Um besagten Erkenntnisgewinn zu erlangen ist es naheliegend, patientenindividuelle Daten bei den Analysen mit einzubeziehen, wie es beispielsweise im Rahmen von Metaregressionen oftmals geschieht. Regressionsmethoden haben dabei jedoch den bekannten Nachteil, nur dann aussagekräftig sein zu können, wenn tatsächlich ein mathematisch formalisierbarer, funktionaler Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Zudem funktionieren die Methoden nur unter der Gültigkeit einer Vielzahl von Annahmen etwa zu Verteilungen der Störgrößen, zur Autokorrelation oder zur Homoskedastizität.</p> <p>Die Interpretierbarkeit ihrer Ergebnisse durch Fachexperten ist einer der Grundgedanken hinter der vom Stellungnehmenden durchgeführten</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Andreas Brieden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Clusteranalyse, die sich grob in zwei Schritte unterteilen lässt.</p> <p>Im ersten Schritt werden mit Hilfe konvexer Optimierung homogene Patientenkollektive berechnet. Das hierbei angewendete Verfahren wurde vom Stellungnehmenden gemeinsam mit Prof. Dr. Peter Gritzmann von der TU München entwickelt und seine Anwendung und tiefgehende mathematische Analyse 2013 mit dem weltweit ausgeschriebenen European Excellence in Practice Award der Association of European Operational Research Societies ausgezeichnet. Die Anwendbarkeit beschränkt sich dabei im Übrigen nicht auf medizinische Daten.</p> <p>Im zweiten Schritt sind die verschiedenen Teilkollektive entsprechend zu analysieren, wobei hier anwendungsspezifische Fachexpertise zwingend erforderlich ist. Diese interdisziplinäre Analyse wurde von Prof. Dr. med. Oliver Pogarell gemeinsam mit dem Stellungnehmenden für Vortioxetin-Studien, für die patientenindividuelle Daten wie BMI, Geschlecht, Alter, (regionale) Studienzugehörigkeit etc. vorlagen, durchgeführt. Dabei wurden speziell zwei Teilpopulationen identifiziert, die sogenannten „Verum-Abbrecher“ und die „Placebo-Responder“, die sich negativ auf die „Verum-Placebo-Differenz“ auswirken und bei denen sich jeweils regional bedingte Auffälligkeiten zeigten. Die Analysen wurden in der Arbeit „Regionale Heterogenität multizentrischer Studien mit Vortioxetin: Erklärungsversuche mit Hilfe der 'Endpunktorientierten Clusteroptimierung' (Pogarell, Brieden) ausführlich dokumentiert; diese ist Bestandteil des Dossiers des pU.</p> <p>In Anbetracht obiger Ausführungen liefert aus Sicht des Stellungnehmenden die angewendete Methode somit einen wichtigen Beleg für eine regional bedingte Heterogenität in den Vortioxetin-Studien.</p>	<p>europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zugeordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle des Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Andreas Brieden

Seite 36, Zeile 23	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Ab Seite 36, Zeile 23, der Dossierbewertung heißt es: <i>„Hinzu kommt, dass laut pU mehrere Faktoren zur „regionalen Heterogenität“ beigetragen haben können, er aber nicht weiter untersuchte, welche einzelnen Faktoren in seinen Studien zu Vortioxetin die regionale Heterogenität erklären. Eine zentrales Argument des pU basiert auf einer als „Clusteranalyse“ bezeichneten Auswertung (Brieden und Pogarell 2015 [46]). Diese Analyse ist jedoch ebenfalls nicht geeignet, die Argumentation des pU hinsichtlich der Regionalität der Effekte zu stützen. Die Methodik der Clusteranalyse ist weder in der Dossierbewertung noch in der zitierten Literatur (Brieden und Pogarell 2015 [46]) beschrieben und damit nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist das Vorgehen in der Clusteranalyse nicht angemessen. Während der pU bei der Betrachtung der Heterogenität in Modul 4 A die Veränderung der Symptomatik der Depression gemessen mit der MADRS oder der HAM-D24 eine Meta-Analyse unter Verwendung von Hedges' g als Effektmaß durchführte, legten Brieden und Pogarell 2015 [46] in der Clusteranalyse die Ergebnisse von Responderanalysen (Response und Remission) zugrunde. Dabei betrachteten sie alle Patienten gemeinsam, wobei die Studienzugehörigkeit und damit die Randomisierung nicht berücksichtigt</i>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Andreas Brieden

Seite 36, Zeile 23	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>wurden und lediglich die Studienmedikation (Citalopram, Placebo, Vergleichspräparat) als Faktor einbezogen wurde. Insgesamt blieben die Wahl der in den Clusteranalysen berücksichtigten Faktoren sowie deren Ausprägungen innerhalb der gebildeten Cluster unklar.</i></p> <p><i>Innerhalb der Cluster untersuchten die Autoren lediglich deskriptiv nach willkürlich ausgewählten Faktoren auf Unterschiede und schlussfolgerten daraus eine Effektmodifikation aufgrund der Regionalität. Die vorgelegten Analysen sind dafür nicht geeignet. Eine adäquate Analyse hätte beispielsweise die potenzielle Effektmodifikation anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests untersucht. Der von Brieden und Pogarell 2015 [46] vorgebrachte Einwand, dass bei adäquaten, multivariaten Subgruppenanalysen die jeweiligen Kollektive oftmals zu klein seien, um aussagekräftige Ergebnisse herleiten zu können, ist aufgrund der Anzahl der ausgewerteten Patienten (6010 Patienten) nicht stichhaltig.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der komplette Absatz sollte wie folgt geändert bzw. ersetzt werden: <i>„Das pU untersucht mehrere Faktoren, die zur „regionalen Heterogenität“ beigetragen haben können, dazu gehören etwa BMI, Alter, Geschlecht, (regionale) Studienzugehörigkeit etc. Anwendung findet dabei eine Clusteranalyse, die in der zitierten Literatur (Brieden und Pogarell 2015 [46]) beschrieben ist. Zentral ist hierbei das in-</i></p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Andreas Brieden

Seite 36, Zeile 23	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>terdisziplinäre Zusammenspiel zwischen methodischer und medizinischer Expertise, an deren Ende in den untersuchten Daten von Vortioxetin-Studien nach Betrachtung aller Variablen verschiedene Effektmodifikatoren als signifikant identifiziert werden, die aus medizinischer Sicht zur Begründung regionaler Heterogenität bekannt sind.</i></p> <p><i>Aufgrund der gewählten Methodik kann die Analyse nicht auf übliche Effektmaße wie Hedge's g abzielen, sondern verwendet stattdessen geeigneter Weise den Endpunkt „Response“. Neben dem interdisziplinären Charakter der Methode ist ebenfalls erwähnenswert, dass durch die spezielle Clustertechnik, bei denen hinreichend große und gleichzeitig homogene Teilkollektive mathematisch beweisbar garantiert werden können, auch die Analyse von multivariaten Subgruppen möglich wird, da diese selbst bei kleiner Populationsgröße als integraler Bestandteil eines größeren Kollektivs identifiziert werden können.</i></p> <p><i>Insgesamt liefert die Clustermethodik insbesondere auch aus medizinischer Sicht eine stichhaltige Begründung für eine regional bedingte Heterogenität in den Vortioxetin-Studien.</i></p>	

7.4 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Folkerts

Datum	05.08.2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Here Folkerts, Wilhelmshaven Chefarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik des Klinikums Wilhelmshaven (akademisches Lehrkrankenhaus der Georg-August Universität Göttingen) Ärztlicher Direktor des Klinikums Wilhelmshaven Mitglied der Fakultät der Georg-August-Universität-Göttingen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die WHO schätzt, dass heute weltweit 350 Millionen Menschen von Depressionen betroffen sind. Somit zählen Depressionen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Diese alarmierenden Zahlen sollten uns veranlassen, diese weltweit auftretende Erkrankung anzugehen. Die unipolaren Depressionen (Major Depression) figurieren als dritt-wichtigster Verursacher der weltweiten Gesundheitsbelastung (global burden of disease). Die WHO rechnet damit, dass sie bis 2030 an erster Stelle stehen und eine noch weiter wachsende Bedeutung erhalten.</p> <p>Behandlungsziel ist das Erreichen einer vollständigen Remission, besser noch die Herstellung einer vollen funktionalen Wiederherstellung. Die Realität in der klinischen Praxis sieht leider anders aus: zwar sind die Responseraten (Reduktion der Symptomatik um 50% oder mehr auf den gängigen Depressions-Ratings - Skalen wie MADRS oder HAMD) mit etwa 70% vergleichsweise gut (bei 70% aller Patienten, bei denen sich die Symptome in kurzer Zeit relevant bessern, geschieht dies innerhalb der ersten beiden Wochen, die Remissionsraten (weitgehende Rückbildung der depressiven Symptomatik, z.B. HAMD17 <7) liegen jedoch oft nur bei 30%-50%. Etwa die Hälfte der depressiven Patienten, die per Definition gängiger Beurteilungsskalen (MADRS und HAM-D) eine Remission erreicht haben, empfindet dies selbst nicht so. Dies unterstreicht, dass neue Entwicklungen in Hinblick auf Antidepressiva (aber auch in anderen Bereichen der Depressionstherapie) von Nöten sind.</p> <p>Bei der Substanz Vortioxetin handelt es sich um einen Wirkstoff, der ein neuartiges pharmakologisches Profil besitzt und der Klasse der so-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nannten „multimodalen Antidepressiva“ angehört. Vortioxetin agiert über 2 pharmakologische Wirkmechanismen, indem es verschiedene Serotoninrezeptoren moduliert und zusätzlich den Serotonintransporter inhibiert. Es wird angenommen, dass die Affinität von Vortioxetin zu den Serotonin Rezeptor-Subtypen 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₇ und 5-HT_{1D}, 5HT₃ sowie zum Serotonintransporter (SERT beziehungsweise 5-HTT) von klinischer Relevanz ist und am Wirkungsmechanismus von Vortioxetin in therapeutischen Dosen beteiligt ist. Es ist zu vermuten, dass infolge dieser Effekte eine Konzentrationserhöhung mehrerer Neurotransmitter in für die Depression relevanten Hirnregionen resultiert. Die höchste Rezeptorbindungsaffinität besitzt Vortioxetin für den 5-HT₃-Rezeptor, den es antagonisiert. Dies erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Acetylcholin, vor allem im präfrontalen Cortex, im Hippocampus und in der Amygdala. Vortioxetin hat eine multimodale Wirkweise, die Rezeptoraktivität und Wiederaufnahmehemmung kombiniert und so zur Modulation der Neurotransmission in mehreren Systemen führt.</p> <p>Die multimodale antidepressive Wirkung von Vortioxetin führt wahrscheinlich zu einer Vielzahl an potentiellen klinischen Effekten. Laufende Studien untersuchen die Beziehungen zwischen den direkten Effekten auf Rezeptor-Zielstrukturen (Targets), den indirekten Effekten auf Neurotransmitter und möglichen klinischen Auswirkungen. Bislang beobachtete Effekte in klinischen Versuchen beinhalten Vorteile der Wirksamkeit, wie z.B. verbesserte Stimmung, Auswirkungen auf kognitive Dysfunktionen bei Depressionen, anxiolytische Effekte sowie eine bessere Verträglichkeit, wie z.B. ein Placebo-Level im Auftreten einer Reihe von Nebenwirkungen (Insomnie, Somnolenz, sexuelle Nebenwirkungen (bis 15mg) und Gewichts-veränderungen).</p>	<p>Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich habe seit Februar 2015 umfängliche Erfahrungen mit Vortioxetin/Brintellix gesammelt. Hierzu möchte ich im nachfolgenden ausführlich Stellung nehmen.</p>	
<p>Ich habe mittlerweile etwa 120 Patienten sowohl ambulant als auch stationär mit Brintellix behandelt; es handelte sich dabei um sehr unterschiedliche Patientengruppen, die allerdings alle das Kriterium einer zumindest mittelgradigen Depression erfüllten.</p> <p>Die von mir verordnete Medikation mit Brintellix wurde im Frühjahr 2015 über die internationale Apotheke an meine Patienten geliefert; anfänglich ergaben sich dabei zum Teil Lieferschwierigkeiten (wegen dieser besonderen Bezugsform) mit Wartezeiten bis zu 14 Tagen. Dies verbesserte sich allerdings etwa ab April 2015. Bei den stationären Patienten besorgte unsere Klinikapotheke die Substanz ebenfalls über die internationale Apotheke. Mittlerweile bestehen keinerlei Lieferprobleme mehr.</p>	
<p><u>Ambulante Patienten:</u></p> <p>Etwa die Hälfte der von mir mit Brintellix behandelten Patienten habe ich bei mir in der Sprechstunde ambulant behandelt. In meiner Erfahrung bestand bei der weitaus größten Anzahl meiner Patienten eine Offenheit für diese Substanz zumal/obwohl ein erheblicher Teil meiner Patienten zuvor schon mit anderen Substanzen (oft nur mit eingeschränktem Erfolg oder mit Nebenwirkungen) behandelt worden war.</p> <p>Grundsätzlich habe ich den klinischen Eindruck gewonnen, dass der Einsatz von Brintellix bei meinen ambulanten Patienten sehr gut durch-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fürbar war und insgesamt gut von meinen Patienten toleriert wurde.</p> <p>Der von der Firma vorgegebene Dosisrahmen von 5-20 mg wurde bei meinen ambulanten Patienten meistens nur in der Dosierung bis 15 mg ausgeschöpft.</p> <p>Ich habe eine ausgesprochen niedrige Abbruchrate bei dieser neuen Substanz gehabt; dies ist ein Umstand, der für mich gerade bei einer ambulanten Behandlung mit Terminen alle 7-14 Tage zu Beginn einer neuen Pharmakotherapie von großer Bedeutung ist.</p> <p>Diese niedrige Abbruchrate bei der Neueinstellung auf Brintellix bewerte ich nach den Gesprächen mit meinen Patienten als Ausdruck zunächst einmal einer niedrigen Nebenwirkungsrate.</p> <p>Die von der Firma Lundbeck angegebene Quote an Übelkeit wurde bei meinen ambulanten Patienten keinesfalls erreicht; dies mag damit zusammenhängen, dass ich (in gewissem Umfang entgegen den Empfehlungen der Firma Lundbeck) anfänglich weitestgehend mit 5 mg Brintellix begonnen habe und dann nach 7-14 Tagen auf 10 mg Tagesdosis erhöht habe.</p> <p>Schwerwiegende Nebenwirkungen oder Nebenwirkung, die mich zum Absetzen der Substanz gezwungen hätten, habe ich bei dem von mir behandelten Kollektiv an ambulant geführten depressiven Patienten nicht gesehen. Insgesamt erscheint mir das Handling mit Brintellix recht unkompliziert.</p> <p>In Einzelfällen haben männliche Patienten bei Dosierungen von 15 mg über erektile Dysfunktion geklagt; bei solchen Patienten habe ich dann</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Dosis in Abhängigkeit von der klinischen Situation auf 10 mg zurückgeführt.</p> <p>Lediglich eine (!) ambulante Patientin hat über ausgeprägte Mundtrockenheit berichtet; auch bei dieser Patientin habe ich von 15 auf 10 mg reduziert ohne Einbuße der klinischen Wirksamkeit.</p> <p>Neben der günstigen Nebenwirkungsrate war das unkomplizierte Interaktionspotenzial ebenfalls ein Aspekt für mich, diese Substanz einzusetzen. Neben der eigenen zunehmenden Aufmerksamkeit für das Interaktionspotenzial von verschiedenen Medikamenten (auch außerhalb psychiatrischer Pharmakotherapie) hat die Aufmerksamkeit der Apotheken und auch meiner Patienten diesbezüglich zugenommen. Ich werde vermehrt von meinen (differenzierten) Patienten nach solchen Aspekten befragt; im Übrigen sind viele Apotheken dazu übergegangen, bei Rezepteinlösung das mögliche Interaktionspotenzial zu prüfen und Patienten im Zweifelsfall Hinweise für potentielle Interaktionen mitzugeben (für den behandelnden Arzt). Dies kann zwar medizinisch unter dem Aspekt von Sicherheit richtig und sinnvoll sein, die Arzt-Patient-Beziehung könnte aber bei vom Arzt nicht beachteten Interaktionen zumindest beeinträchtigt werden. Insofern ist eine Substanz mit einem niedrigen Interaktionspotenzial wie Vortioxetin auch von Bedeutung für die Tragfähigkeit der Arzt - Patient Beziehung.</p> <p>Die Wirksamkeit der Substanz war bei meinen ambulanten Patienten insgesamt als gut zu bewerten; die von der Firma Lundbeck zumindest in Anteilen postulierte Schnelligkeit des Wirkeintritts konnte ich aller-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dings klinisch nicht durchgängig feststellen. Es gab allerdings einzelne Patienten, die mir auch schon nach 7 Tagen von einer deutlichen positiven Wirkung der Substanz berichtet haben. Ich gehe in der Gesamtschau meiner klinischen Erfahrung mit der Substanz Vortioxetin davon aus, dass ein für den Patienten spürbarer Wirkeintritt zumeist nach 14-28 Tagen erfolgt. Der Behandlungserfolg wurde neben der klinischen Einschätzung auch anhand von Selbstbeurteilungsbogen (insbesondere BDI-II) kontrolliert.</p> <p>Bei einzelnen Patienten gelang es mir eine zuvor bestehende umfangreiche Komedikation bei sehr ängstlich-agitierten depressiven Patienten z.B. mit Pregabalin oder auch atypische Neuroleptika wie z.B. Quetiapin zurückzuführen oder auch ganz zu beenden.</p>	
<p><u>Stationäre Patienten:</u></p> <p>Wie oben bereits dargelegt war die andere Hälfte meiner mit Vortioxetin/Brintellix behandelten Patienten hier vollstationär beziehungsweise im Verlauf gegebenenfalls auch teilstationär behandelt.</p> <p>Zwangsläufig handelt es sich bei diesem Kollektiv von Patienten mit Major Depression um eine Gruppe von Patienten mit einem höheren Schweregrad an Depression und einem höheren Ausprägungsgrad von Therapieresistenz. Ein gewisser Anteil der stationär behandelten depressiven Patienten war auch als schwergradig depressiv einzuschätzen; ein kleiner Anteil wies auch wahnhaftige Depressionen auf. In diesem Kollektiv waren mit der Depression vergesellschaftete kognitive Störungen relativ häufig.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein nicht unerheblicher Teil der mit Vortioxetin/Brintellix behandelten Patienten erfüllte zudem die Kriterien einer therapieresistenten Depression. Im stationären Rahmen wird der Therapieerfolg beziehungsweise der Therapieverlauf mittels wöchentlicher Ratings mittels Hamilton-Depressions-Score (HAMD, 17 Item) beziehungsweise mittels BDI-II regelmäßig kontrolliert.</p> <p>In dem Kollektiv der stationär mit Vortioxetin behandelten Patienten war der Anteil der älteren Patienten und der multimorbiden Patienten deutlich erhöht.</p> <p>Auch in der Gruppe dieser schwer kranken depressiven Patienten, die oft eine somatische Komorbidität aufwiesen, habe ich sehr gute Erfahrungen mit Brintellix gemacht. Der Dosisbereich wurde hier deutlich häufiger bis 20 mg ausgeschöpft. Die Eindosierung erfolgte aber auch bei den stationären Patienten zumeist beginnend mit 5 mg. In Einzelfällen habe ich aufgrund der Schwere der depressiven Symptomatik ältere Patienten (entgegen den Empfehlungen der Firma) mit 20 mg behandelt unter häufiger Kontrolle des klinischen Befundes aber auch des Erfragens von potenziellen Nebenwirkungen.</p> <p>An dieser Stelle sei erwähnt, dass die hiesige Klinik sich an dem Projekt Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie beteiligt und wir ein wöchentliches Screeningprogramm bei den stationären Patienten durchführen, inwieweit relevante Nebenwirkungen aufgetreten sind. Dabei mussten wir im Zeitraum Februar bis Anfang August 2015 keinen Fall betreffend Brintellix melden.</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend den Zulassungsstudien von Brintellix zeigte sich eine gute Wirksamkeit auch bei Patienten mit höhergradiger Depression und Patienten mit Vorerfahrungen bei anderen Antidepressiva. Auch in diesem Kollektiv der stationären Patienten war der Akzeptanz durch die Patienten ausgesprochen hoch. Gerade bei den häufig älteren Patienten im stationären Kollektiv war der Aspekt des offensichtlich sehr günstigen Nebenwirkungsprofils von großer Bedeutung ebenso wie die kaum vorhandenen Problemen hinsichtlich Interaktion mit anderen Substanzen bei den doch häufig mit Polypharmazie versehenen Patienten.</p> <p>Es soll allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass wir bei einigen wenigen hochgradig therapieresistenten Patienten die Verordnung von Brintellix auch wieder gestoppt haben wegen nicht ausreichender Wirksamkeit. Bei diesen Patienten haben wir in vielen Fällen mit Elektrokrampftherapie (EKT) in Narkose weiterbehandelt.</p> <p>Im Übrigen soll auch noch erwähnt werden, dass die Firma Lundbeck zwar über keine Erfahrung der Kombination von Elektrokrampftherapie und Brintellix verfügt; wir haben hier mittlerweile einige Erfahrung in der Kombination gewinnen können; diese Kombination erwies sich bei unseren Patienten als unkompliziert. Wegen der guten klinischen Wirksamkeit ist bei einem nicht unerheblichen Teil unserer mit EKT behandelten therapieresistenten Patienten anschließend eine pharmakologische Erhaltungsbehandlung mit Brintellix begonnen worden. An dieser Stelle soll betont werden, dass es sich hierbei um eine besonders kritische Gruppe von Patienten handelt; diese Patienten haben zuvor auf andere Antidepressiva (zum Teil auch in Kombination) nicht ausreichend respondiert und wurden entsprechend den Leitlinien der</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DGPPN dann auch mit Elektrokrampftherapie in Narkose behandelt. Die Erfolgschance der EKT bei diesen therapieresistenten Patienten ist dabei etwa mit 70-80% (Remission) zu bewerten. Die Rückfallgefährdung dieser Patienten nach einer erfolgreich durchgeführten Elektrokrampftherapie ist allerdings erheblich; insofern bedarf es praktisch bei allen diesen Patienten einer (pharmakologischen) Erhaltungsbehandlung. Die Rückfallgefährdung ist allerdings deutlich höher in diesem Kollektiv von therapieresistenten Patienten im Vergleich zu nicht therapieresistenten depressiven Patienten. In dieser speziellen Gruppe der pharmakologischen Erhaltungstherapie nach EKT haben wir bislang gute Ergebnisse (im klinischen Eindruck vergleichbar mit Venlafaxin mit allerdings verringerter Rate an Nebenwirkungen) erzielt.</p> <p>Vortioxetin hat in den Zulassungsstudien die Inzidenz von Schlaflosigkeit oder Somnolenz im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Bei unseren Patienten mit Vortioxetin gab es ebenfalls keinerlei Signal in diese Richtung. Gleiches gilt im Übrigen für die unauffälligen Laborwerte (insbesondere Leber- und Nierenwerte) unter Brintellix.</p> <p>In klinischen placebokontrollierten Kurz- und Langzeitstudien wurden potenzielle Absetzsymptome nach einem abrupten Abbruch der Behandlung mit Vortioxetin systematisch evaluiert. Bei der Inzidenz oder Art der Absetzsymptome nach entweder einer Kurzzeitbehandlung oder einer Langzeitbehandlung mit Vortioxetin wurde kein klinisch relevanter Unterschied gegenüber Placebo festgestellt. Wir haben hier in Wilhelmshaven mittlerweile Erfahrung mit 4 Patienten gesammelt, bei denen die Substanz problemlos abrupt abgesetzt werden konnte. Diese Möglichkeit des abrupten Absetzens ohne Entstehung von Absetzphänomenen unterscheidet Brintellix z.B. von Venlafaxin mit zum</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Teil doch deutlichen Absetzphänomene.</p> <p>Vortioxetin hatte im Vergleich zu Placebo in Kurz- und Langzeitstudien keine Wirkung auf das Körpergewicht, die Herzfrequenz oder den Blutdruck. In klinischen Studien wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen an Leber oder Niere beobachtet. Auch im stationären Kollektiv war hier ein entsprechendes Profil nachzuvollziehen.</p> <p>Ebenso zeigte Vortioxetin in den Zulassungsstudien bei Patienten mit Depression keine klinisch signifikante Wirkung auf EKG-Parameter, darunter die QT-, QTc-, PR- und QRS-Intervalle. Auch bei unseren Patienten gab es diesbezügliche keine Probleme. Zu berichten ist über eine 80-jährige Patientin,, die unter Duloxetin 60 mg eine Verlängerung der QTc Zeit auf 540 ms aufwies. Nach Absetzen von Duloxetin wurde sie wieder ausgeprägt depressiv und musste stationär eingewiesen werden. Hier erfolgte jetzt die Einstellung auf Brintellix wegen dieses günstigen Profils und die QTc Zeit blieb im Bereich bis 480 ms bei mehrfachen Kontrollen. Die Patientin wurde mit Brintellix nach guter klinischer Wirksamkeit und guter kardialer Verträglichkeit wieder in die ambulante Behandlung der Ambulanz entlassen. Die Möglichkeit des Umsetzen auf Brintellix bei depressiven Patienten mit QTc Zeit - Erhöhung ist klinisch von erheblicher Relevanz insbesondere bei älteren kardial prädisponierten Patienten.</p> <p>Wir haben Erfahrung mit einem Patienten gemacht, der unter einer antidepressiven Pharmakotherapie mit Venlafaxin einen Harnverhalt entwickelte. Von den Kollegen der Urologie wurde eine mechanische Abflussbehinderung (anatomische Besonderheit) im Bereich der Harnröhre diagnostiziert. Dies stellte das anatomische Korrelat für den sich entwickelnden Harnverhalt dar. In dieser Situation wurde wegen des günsti-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen Nebenwirkungsprofils von Brintellix diese Substanz in einer Dosierung bis 15 mg eingesetzt; es gab trotz der anatomischen Besonderheit jetzt keinen Harnverhalt mehr.</p> <p>Bei unseren stationären Patienten war der Anteil derjenigen, die eine Antikoagulation mit ASS 100 mg hatten, erhöht im Vergleich zu den häufig jüngeren ambulanten Patienten. Bislang haben wir hier keinen Patienten erlebt, der in dieser Kombination Vortioxetin und ASS100 eine relevante Blutungsneigung entwickelt hat; grundsätzlich ist allerdings bei dem pharmakologischen Profil der Substanz eine erhöhte Vorsicht bei diesen Patienten geboten.</p> <p>Noch einmal zurückkommend auf die klinische Wirksamkeit der Substanz Brintellix ist aus hiesiger Sicht festzustellen, dass entsprechend den Zulassungsstudien vom klinischen Eindruck her die Wirkung mit der von Venlafaxin beziehungsweise Duloxetine vergleichbar ist; die Nebenwirkungsrate erscheint geringer und die Abbruchrate erscheint ebenfalls klinisch weniger ausgeprägt. Auch in der längeren Anwendung mittlerweile zum Teil über Monate (Fortführung der Therapie nach Entlassung aus stationärer Behandlung über die Ambulanz) haben sich keine Hinweise auf eine relevante Nebenwirkungsproblematik oder Interaktionsproblematik ergeben bei anhaltend guter klinischer Wirkung.</p> <p>Die von der Firma Lundbeck in die Diskussion gebrachte Verbesserung von kognitiven Leistungen durch die Substanz Vortioxetin (auch unabhängig von der antidepressiven Wirkung) konnte hier unter klinischen Bedingungen nicht beobachtet werden. Entsprechend der Erwartung kam es aber bei insgesamt guter antidepressiver Wirkung von Vortioxetin zu gut rückläufigen kognitiven Dysfunktionen im Kontext der Besserung der Depression.</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Schlussbemerkungen:</u></p> <p>Aus meiner klinischen Sicht rate ich dringlich dazu, die bisherige Nutzenbewertung der Substanz Vortioxetin/Brintellix von Seiten des IQWiG zu überdenken beziehungsweise zu korrigieren.</p> <p>Die Substanz erscheint mir aus klinischer Perspektive eine wertvolle Bereicherung für unsere Patienten mit einer Major Depression; sie ist sowohl von jungen Erwachsenen als auch gerontopsychiatrischen Patienten sehr gut toleriert worden; das Nebenwirkungsprofil erscheint mir sehr günstig.</p> <p>Sowohl bei der mittelgradigen Depression als auch bei schwergradiger Depression und sogar in der Population der therapieresistenten Depression hat Vortioxetin/Brintellix in der klinischen Anwendung Gebrauch gefunden und sich bewährt.</p> <p>Die Substanz hat entsprechend der Erwartung bei Patienten mit ausgeprägten Ängsten (im Kontext einer depressiven Episode) eine besonders gute Wirksamkeit gezeigt. Bei einigen Patienten konnte die Komedikation mit anderen Substanzen z.B. mit Pregabalin oder niedrig dosierten Lorazepam schneller zurückgeführt werden.</p> <p>Das Interaktionspotenzial der Substanz ist ebenfalls ausgesprochen günstig auch im Vergleich zu anderen Antidepressiva</p> <p>Anhand der hier gemachten klinischen Erfahrung ergibt sich in Übereinstimmung mit den Zulassungsstudien von Vortioxetin ein günstiges Profil in Hinblick auf kardiale Verträglichkeit. Auch in einer Population von (zumeist älteren) Patienten mit erhöhten QTc-Zeiten unter verschiedenen anderen Antidepressiva war nach Umstellung auf Brintellix eine</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Here Folkerts

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wieder normalisierte QTc-Zeit festzustellen (bei guter klinischer Wirksamkeit).</p> <p>Weder bei ambulanten noch bei stationären Patienten und auch bei längerfristigen Behandlungen zumindest über einige Monate ergab sich kein Signal hinsichtlich einer relevanten Gewichtszunahme.</p> <p>Im höheren Dosisbereich (oberhalb von 15 mg) wurden bei sexuell aktiven Männern entsprechend der Erwartung mehr erektile Dysfunktionen beschrieben, so dass in Abhängigkeit von der Klinik die Dosis zum Teil reduziert wurde.</p> <p>Klinisch ergibt sich anhand der gemachten Erfahrung der Eindruck, dass entsprechend den Zulassungsstudien keine relevanten Absetzphänomene zu beobachten sind und somit zumindest die Möglichkeit besteht, auch abrupt die Substanz abzusetzen (im Bedarfsfall) ohne die Auslösung von Absetzphänomenen.</p> <p>Die im hiesigen Kollektiv zu beobachtenden Nebenwirkungen waren selten und benigne; schwerwiegende Nebenwirkungen beziehungsweise Nebenwirkungen im Sinne des Programms zur Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie waren hier nicht zu beobachten im bisherigen Beobachtungszeitraum von Februar bis August 2015. Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit; entgegen den Zulassungsstudien war hier die Inzidenz nach klinischem Eindruck aber sogar eher geringer als erwartet wurde.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Folkerts H, Goemann C, Erste praktische Erfahrung mit Vortioxetin bei ambulanten und stationären Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2015; 22: 189-196.

7.5 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Gründer, Hr. Prof. Dr. Meyer-Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Falkai

Datum	24. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) Prof. Dr. Gerhard Gründer Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg Prof. Dr. Peter Falkai

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerhard Gründer, Hr. Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Peter Falkai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) bedauert es außerordentlich, dass sich die Nutzenbewertung von Vortioxetin durch das IQWiG ausschließlich auf technische Aspekte der zum Vergleich von Vortioxetin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram herangezogenen Studien bezieht und eine wirklich Bewertung des <i>Nutzens</i> des neuen Pharmakons mit Hinweis auf die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) nicht adäquat ausgewählten Studien nicht stattfindet. So kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein „Zusatznutzen nicht belegt“ ist, obwohl eine Bewertung nach der Maßgabe des § 35b SGB V gar nicht stattgefunden hat. Die vorliegende Evidenz wird unter Hinweis auf technisch-methodische Gründe explizit nicht bewertet. § 35b SGB V führt aus: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden.“ Dies findet nicht im Ansatz statt. Auch in der Langfassung der IQWiG-Nutzenbewertung kommen Begriffe wie „Nebenwirkungen“ oder „Lebensqualität“ nicht ein einziges Mal vor, der Begriff der „Verträglichkeit“ findet ein einziges Mal Verwendung, allerdings nur im Zusammenhang mit der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs durch den pU (Dossierbewertung S. 40). Für die DGPPN als der Fachgesellschaft, die sich maßgeblich für die Verbesserung der Behandlung und der Steigerung der Lebensqualität psychisch kranker Menschen einsetzt, bekommt das Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hier absurde Züge. Der</p>	<p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p> <p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.</p> <p>Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des indirekten Vergleiches keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerhard Gründer, Hr. Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Peter Falkai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pU legt in seinem Dossier 14 Studien mit Vortioxetin und zehn Studien zu Citalopram vor, zusätzlich existieren zu dem Referenzantidepressivum Citalopram Erfahrungen aus mehr als 25 Jahren klinischer Anwendung. In Deutschland war die Substanz 2012 mit 341 Mio. DDD (Schwabe/Paffrath, Arzneiverordnungsreport 2013, Springer) nicht nur das mit Abstand am häufigsten verschriebene Antidepressivum, sondern auch das meistverordnete Psychopharmakon. Nicht ein einziges Detail aus diesem gigantischen klinischen Erfahrungsschatz hat Eingang in die vorliegende Nutzenbewertung gefunden.</p> <p>Der Prozess der Frühen Nutzenbewertung ist zeitaufwendig und sehr teuer. Es mag sein, dass auf Seiten von pU und IQWiG unterschiedliche Auffassungen über die Vergleichbarkeit von Patientstichproben, Heterogenität von Studien-Pools, die Zulässigkeit von Studiendosierungen und zahlreicher anderer Faktoren bestehen. Es wird von Seiten der DGPPN auch kritisch gesehen, dass auch der pU eine Reduktion der vorhandenen Evidenz auf vier (Vortioxetin) bzw. drei (Citalopram) Studien vorgenommen hat. Wenn diese Fragen jedoch in das Zentrum der Diskussion rücken und im Endergebnis eine Nutzenbewertung gar nicht stattgefunden hat, dann ist der Sinn des Verfahrens in Frage zu stellen.</p> <p>Die DGPPN sieht in diesem Zusammenhang besonders kritisch, dass hier nicht nur gewaltige Ressourcen verschwendet werden, sondern vor allem, dass jedem Arzneimittel, dem ein Zusatznutzen abgesprochen wird, die Marktrücknahme droht. Bereits in unserer Stellungnahme zur Frühen Nutzenbewertung von Lurasidon vom 23. Februar 2015 haben wir ausgeführt, dass wir befürchten, dass auf viele Jahre hinaus psychisch Kranke in Deutschland von neuen Arzneimitteln abgeschnitten sind, und hier vor allem Menschen mit Schizophrenien und affektiven Störungen, also insbesondere Depressionen. Der Zu-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerhard Gründer, Hr. Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Peter Falkai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satznutzen eines neuen Psychopharmakons ist mit den vorhandenen und etablierten Methoden kaum nachzuweisen. Dies liegt ganz wesentlich an unserer gegenwärtig unzureichenden Kenntnis der Ursachen psychischer Störungen, der fehlenden Möglichkeit ihrer Subtypisierung, dem Fehlen valider Biomarker sowie der fast völligen Unkenntnis differenzieller Therapieprädiktoren. Es handelt sich bei „der“ Depression um eine große, heterogene Gruppe von Erkrankungen, die seit der Einführung des DSM-III im Jahr 1980 rein klinisch phänomenologisch klassifiziert werden. Nach dem amerikanischen Diagnosesystem DSM-5, das sich in dieser Hinsicht nicht wesentlich von der ICD-10 unterscheidet, ist Voraussetzung für die Diagnose einer Depression entweder das Vorhandensein von depressiver Verstimmung oder von Interesse- oder Freudlosigkeit. Zusätzlich müssen mindestens vier von weiteren sieben Kriterien vorhanden sein. Zwei Patienten können also an einer depressiven Episode erkrankt sein, ohne mehr als ein einziges Symptom gemeinsam zu haben. Insgesamt ergeben sich daraus 227 mögliche Symptomkombinationen für ein depressives Syndrom (van Loo et al., 2012). Über Jahrzehnte hat man versucht, Subtypen depressiver Störungen klinisch zu charakterisieren, um daraus differenzielle Therapieindikationen abzuleiten. Die Bemühungen fassen van Loo et al. (2012) so zusammen: „There is no conclusive evidence for the existence of depressive symptom dimensions or symptomatic subtypes in adults with MDD. [...] If there is any structure to be discovered in the current heterogeneity, consideration of those choices would provide an useful starting point for future studies.“ (van Loo et al., 2012).</p> <p>Depressive Störungen unterscheiden sich nicht nur in ihrer Phänomenologie, sondern auch in ihrer Ätiologie. Betrachtet man alleine die Hypothesen zur Neurobiologie depressiver Störungen, so existieren derzeit mindestens vier verschiedene Gruppen von ätiologischen Vorstellungen: 1. gestörte monoaminerge Neurotransmission, 2. gestörte Feedbackkontrolle der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, 3. gestörte Neuroendokrinologie, 4. gestörte Neuroimmunologie.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerhard Gründer, Hr. Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Peter Falkai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), 3. neuroinflammatorische Prozesse, und 4. gestörte Neuroplastizität bzw. Neurogenese (Jentsch et al., 2015). Wahrscheinlich sind viele dieser Prozesse auch gar nicht voneinander zu trennen. Es ist daher naheliegend, dass man eine solche biologische Heterogenität nicht mit einem einzelnen diagnostisch oder therapeutisch relevanten Biomarker charakterisieren kann. Von der Definition ganzer Panels von Biomarkern für einzelne Störungen ist man derzeit jedoch möglicherweise noch Jahrzehnte entfernt.</p> <p>Auch die vorhandenen genetischen Daten legen nahe, dass es sich bei dem Krankheitsbild der Depression um einen undifferenzierten Phänotypen handelt, der eine gemeinsame Endstrecke der verschiedensten Pathomechanismen darstellt. Während für viele somatische Erkrankungen, aber auch für einzelne psychische Störungen wie Schizophrenien, in den letzten Jahren Risikogene bzw. Risikogenloci identifiziert werden konnten, gilt dies für depressive Störungen in viel geringerem Maße. Flint und Kendler (2014) schlussfolgern in ihrer exzellenten Übersicht zur Genetik der Major Depression: „The failure of GWAS analysis of more than 9,000 cases of MD [...] to find robust evidence for loci that exceed genome-wide significance is compatible with a paradigm in which the majority of the genetic variance is due to the joint effect of multiple loci of small effect. Twin studies and SNP-based heritability tests of the samples used for genomewide association discount the possibility that there are no genetic effects to be found, leaving two nonmutually exclusive possibilities: either the effects are smaller than expected and/or the disorder is heterogeneous: different diseases might manifest with similar symptoms (incorrectly identified as the same illness), or there may be many different pathways to the same outcome (different environmental precipitants trigger MD in different ways, according to the genetic susceptibility of the individual).“ (Flint und Kendler, 2014).</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerhard Gründer, Hr. Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg und Hr. Prof. Dr. Peter Falkai

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus all dem wird deutlich, dass der Kliniker bei jedem Patienten mit einer Depression vor der Aufgabe steht, eine möglichst effektive und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapie durchzuführen, ohne jedoch zu wissen, welche spezifische Therapie für den individuellen Patienten die beste ist. Ein therapeutisches Verfahren, das im Wesentlichen auf Versuch und Irrtum basiert, wird daher zu relativ bescheidenen Ansprechraten führen. Zudem erschwert es den klinischen Nachweis von Substanzunterschieden, denn jede Doppelblindstudie an heterogenen Patientenkollektiven wird diese egalisieren (Belzung, 2014). In der klinischen Praxis wird versucht, durch Versuch und Irrtum, gepaart mit klinischer Erfahrung (z.B. Einbeziehung früheren Ansprechens auf das Pharmakon, Vorliegen von Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil) das optimale Medikament für den individuellen Patienten zu finden. Dies gelingt, wie die STAR*D-Studie gezeigt hat, oftmals erst nach zahlreichen, aufeinanderfolgenden Versuchen, die zeitaufwendig und – zumal, wenn sie stationär erfolgen – teuer sind. Dabei scheinen selbst sehr unterschiedliche pharmakologische Strategien, wenn man sie rein statistisch vergleicht, eine ähnliche Wirksamkeit aufzuweisen (Rush et al., 2006). Der Kliniker jedoch ist dankbar für jede Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten um Substanzen, die sich im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von den verfügbaren Arzneimitteln unterscheiden. Leider haben all diese Erwägungen im vorliegenden Verfahren keinerlei Rolle gespielt.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei denen 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.</p> <p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Belzung C. Innovative drugs to treat depression: did animal models fail to be predictive or did clinical trials fail to detect effects? *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 1041-1051
2. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron* 2014; 81: 484-503
3. Jentsch MC, Van Buel EM, Bosker FJ, Gladkevich AV, Klein HC, Oude Voshaar RC, Ruhé EG, Eisel UL, Schoevers RA. Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. *Biomark Med* 2015; 9: 277-297
4. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231-1242
5. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med.* 2012; 10: 156

7.6 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Hajak

Datum	15. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Göran Hajak, MBA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Vortioxetin ist das seit mehr als einem halben Jahrzehnt erste neue Psychopharmakon für die Behandlung der Depression in Deutschland. Erfahrungen mit dem Wirkstoff Vortioxetin konnten wir Ärzte seit 2014 aus der Behandlung mit Produkten der Auslandsapotheke und seit 2015 durch das in Deutschland vermarktete Brintellix sammeln.</p> <p>Das IQWiG hat nun in seinem Gutachten auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) vorgelegten Dossiers keinen Anhalt für einen therapeutischen Zusatznutzen von Vortioxetin für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Depression gefunden. Die maßgeblich angeführten Gründe mögen unter den a priori festgelegten Analysekriterien des IQWiG stimmen, sie sind aus Sicht eines Klinikers mit dem Arbeitsschwerpunkt in der Behandlung affektiver Störungen jedoch keinesfalls überzeugend und unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten oft nicht nachvollziehbar.</p> <p>Kritische Stellungnahme</p> <p>Die vom IQWiG erstellten Ergebnisse können auf Grund des rein theoretischen Ansatzes des Institutes die bereits in den USA und nun in Deutschland gewonnenen Erfahrungen nicht berücksichtigen und ignorieren weitestgehend die praktischen Anforderungen von Patienten und Ärzten in der modernen Depressionstherapie. Deshalb sei hier ausgeführt, dass der Einsatz neuer Pharmaka in Deutschland seit jeher von</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzten äußerst kritisch und initial vor allem als Medikament der zweiten Wahl, vor allem bei unzureichendem Erfolg einer Vorbehandlung erfolgt. Selbst unter diesen kritischen Startbedingungen zeigte sich, dass Vortioxetin fünf Aspekte sehr gut adressiert, die wesentlich die Entscheidung eines Arztes für ein bestimmtes Psychopharmakon im Rahmen eines modernen Therapiekonzeptes für die Patientinnen und Patienten mit einer Depression bestimmen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. die Notwendigkeit einer zuverlässigen Gesamtwirkung (<i>Effektivität</i>) als die Summe der Wirkstärke auf die Kernsymptome der Depression (z.B. Stimmungstief, Genussunfähigkeit, Antriebsstörung) sowie auf akzessorische Symptome (z. B. Angst, Erregung, Schlaflosigkeit). <p>Die bisherigen Erfahrungen in Fachkliniken für affektive Störungen zeigten eine robuste Wirkung der Substanz auf alle die o.g. Symptome. Es ist dabei bemerkenswert, dass dies vor allem auch in Fällen beobachtet wurde, wo die Patienten, die zuvor auf Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) nicht ausreichend repondiert hatten. Dieser häufige klinische Einsatzmodus verlangt Medikamente mit einem neuen Wirkmechanismus, sowie Vortioxetin es aufweist.</p> <p>Zweifelsfrei zeigte Vortioxetin bei der Erstbehandlung eines Depressiven eine gute Gesamteffektivität mit von anderen Substanzen bekannten Responsewahrscheinlichkeiten und einer sichtbaren Wirkung auf vor allem auf das Stimmungstief und die Antriebsstörung. Dabei erlebten eine ganze Reihe von Patienten eine Zunahme der psychomotorischen Aktivität, die deutlich stärker ausgeprägt war als bei SSRI. Angstsymptome besserten sich parallel, Appetitstörungen sistierten, ein Einfluss auf den Schlaf zeigte sich in der Regel nicht.</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unruhezustände wurden dabei in den ersten Behandlungstagen überwiegend nicht besser, gelegentlich wurden daher Benzodiazepin-Tranquillizer oder –Anxiolytika adjuvant verwendet. Das Gesamtprofil ergänzt Vortioxetin daher das Spektrum der Behandlungserfahrung mit anderen Antidepressiva vor allem durch eine merkliche Aktivitätssteigerung verbunden mit subjektiver Wachheit und Zunahme an Interesse und Lebensfreude und einem besseren Konzentrationsvermögen.</p> <p>Es geht weit an diesen klinischen Beobachtungen vorbei, wenn das IQWiG nun vor allem eine nicht korrekte Zusammenstellung geeigneter Studien für den indirekten Vergleich mit Citalopram beanstandet, eine vom Studiendesign eingeschränkte Laufzeit auf 6 bis 8 Wochen oder das Fehlen psychotherapeutischer Anteile in den vorgelegten Studien. Vor allem Letzteres hätte bei zusätzlicher Prüfung von psychotherapeutischen Effekten in Studien eine Maskierung der Medikamenteneffekte zur Folge gehabt.</p> <p>2. wird in der Bewertung das für Patienten bedeutsame Ziel einer Minimierung unerwünschter Arzneimittelleffekte in Form unerwünschter Nebenwirkungen (z.B. sexuelle Funktionsstörung) und gesundheitsbedrohlicher Risiken (z.B. EKG-Veränderungen [z.B. QTC-Zeit-Verlängerung], Stoffwechselstörungen [z.B. metabolisches Syndrom] oder Medikamentenwechselwirkungen [z.B. durch CYP-Inhibition]) vernachlässigt.</p> <p>Es ist hinlänglich bekannt und aus klinischer Sicht akzeptabel, dass globale Therapieeffekte von Antidepressiva in etwa gleich stark sind. Der moderne Patient verlangt jedoch zu Recht eine bestmögliche Nebenwirkungsfreiheit über alle Dosierungen und Patientenaltersgruppen. Das vom pU vorgelegte Dossier weist nach, dass</p> <ul style="list-style-type: none">- Vortioxetin sicher in allen erwachsenen Altersgruppen eingesetzt	<p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war.</p> <p>Eine psychotherapeutische Behandlung stellte bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.</p> <p>Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden kann,</p> <ul style="list-style-type: none">- im Gegensatz zu einigen SSRI wie der Referenzsubstanz Citalopram, den häufig verwendeten dualen serotonerg-noradrenergen-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRI), wie etwa Venlafaxin, oder antidepressiv wirksamen Antipsychotika, wie Quetiapin, die Reizleitung des Herzens nicht nachteilig beeinflussen,- keine metabolischen Veränderungen wie bei häufig eingesetzten noradrenerg und serotonergen Antidepressiva, wie etwa Mirtazapin, auftreten,- toxische Effekte durch Vortioxetin auf die Leber wie bei anderen modernen Antidepressiva, wie z. B. Agomelatin, nicht vorkommen und- unter Vortioxetin die bei SSRI oder SNRI bei mehr als der Hälfte der Patienten auftretenden sexuellen Funktionsstörungen vernachlässigbar selten zu finden sind. <p>Aufgrund des in Deutschland vorherrschend steigenden Body Mass Index ist es bei mehr als der Hälfte der Patienten ein unschätzbare Vorteil, keine signifikanten Gewichtszunahmen nach Vortioxetineinnahme erwarten zu müssen. Dies wird so zuverlässig sonst nur von Antidepressiva aus der Gruppe der dualen Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und melatonergen Antidepressiva erreicht. Der Einsatz der ersteren Medikamentengruppe wird allerdings durch ein kritisches kardiovaskuläres und der Letzteren durch ein hepatotoxisches Risikoprofil begrenzt. Folgeschäden durch metabolische Veränderungen wie Fettstoffwechselstörungen oder Blutzuckererhöhungen sind gerade bei den zumeist körperlich inaktiven depressiven Patienten überhäufig zu erwarten. Ein gesichert gewichtsneutrales Wirkprofil dürfte daher in der Zukunft noch mehr als bereits jetzt von großer Bedeutung für eine Medikamentenwahl sein. Vortioxetin bietet sich hier als eines der wenigen Produkte mit einem her-</p>	<p>Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des indirekten Vergleiches keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausragenden Profil an, an dem kein Arzt bei der Medikamentenwahl in Zukunft vorbei kann.</p> <p>Unschätzbar bedeutsam für sowohl die Erst- als auch die Zweittherapie ist nach den jahrelangen Erfahrungen mit EKG-Veränderungen durch die meisten Antidepressiva das herausragende kardiale Sicherheitsprofil des Vortioxetin. QTC-Zeit Veränderungen gehören zu den am meisten gefürchteten unerwünschten Nebenwirkungen von Antidepressiva. Sie finden sich bei den am häufigsten eingesetzten SSRI ebenso wie bei dualen SNRI oder den zur Augmentation bei unzureichender Response verwendeten Substanzen aus der Gruppe der Antipsychotika. Sie lassen sich zwar in Kliniken gut monitorieren. Im ambulanten Setting werden dagegen die wenigsten Patienten den vorgeschriebenen Kontroll-EKGs unterzogen. Die Risikominimierung für Vortioxetin-Patienten ist daher erheblich.</p> <p>Die Wahl von Vortioxetin fällt daher in der Erstbehandlung besonders leicht, wenn man ein günstiges Nebenwirkungsprofil für Patienten mit einem internistischen Risikoprofil haben möchte.</p> <p>3. wird durch die in Punkt 1. und 2. resultierende Erkenntnis eines besonders günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (<i>Benefit-Risk-Ratio</i>) von Ärzten als wesentliches Selektionsmerkmal für die Wahl eines Psychopharmakons gesehen. Vortioxetin sollte gerade deshalb besondere Aufmerksamkeit genießen. Der balancierte Vergleich von Wirkstärke und Symptomverbesserung auf der einen Seite und unerwünschten Nebenwirkungen und arzneimittelbedingten Risiken andererseits zeigt einen ganz klaren Vorteil gegenüber der verglichenen „zweckmäßigen“ Therapie mit Citalopram. Eine vergleichende Nutzen-Risiko-Analyse ist allerdings in einer Bewertung durch das IQWiG nicht vorgesehen.</p>	<p>Für die Gruppe der Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder bei Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln liegt gemäß der Fachinformation der SSRI Citalopram und Escitalopram eine Gegenanzeige vor. In den Fachinformationen zu Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin werden Verlängerungen des QT-Intervalls als Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit thematisiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat allerdings im vorgelegten indirekten Vergleich diese Nebenwirkung nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.</p> <p>Nebenwirkungen gehören neben Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu den patientenrelevanten Fragestellungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Anhand des indirekten Vergleiches liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. bestimmt bei der Wahl eines Psychopharmakons der Wunsch nach einem klinisch bedeutsamen Alleinstellungsmerkmal mit einer herausragenden Wirkung die Medikamentenwahl für einen Patienten. Im vom pU vorgelegten Dossier werden umfängliche Untersuchungen in bisher bei Depressionsstudien noch nicht gesehener Qualität und mit einem weiten methodischen Ansatz zur Verbesserung kognitiver Funktionen durch Vortioxetin aufgeführt. Vortioxetin zeigte dabei signifikante Vorteile gegenüber SSRI und SNRI. Kognitive Störungen sind Kernsymptome der Depression und sie persistieren bei zahlreichen Patienten bei selbst ausreichender Verbesserung von Symptomen der Stimmung oder des Antriebs. Die klinische Erfahrung bestätigt nun im täglichen Einsatz, dass mit Vortioxetin behandelte Patienten sich geistig klarer und besser konzentrationsfähig fühlen. Dies ist ein maximal patientenrelevanter Vorteil der Substanz, da eine Steigerung der kognitiven Leistung die Funktionsfähigkeit im täglichen Leben entscheidend verbessert. In den Studien der pU wird dies auch mit entsprechenden Skalen nachgewiesen. In der Gesamtbewertung des klinischen Nutzens sollte dieser Aspekt m. E. eine Schlüsselrolle haben.</p> <p>5. besteht im klinischen Einsatz der Bedarf eines verständlichen und herausragenden Wirkmechanismus für ein rationales Konzept eines Substanzwechsels oder einer Kombinationstherapie bei unzureichendem Therapieerfolg vorbehandelter Patienten (<i>Switch- und Kombinationstherapie</i>). Alle existierenden Leitlinien und zahllose Studien weisen auf die inzwischen allgemein bekannte Tatsache hin, dass bei etwa der Hälfte aller Patienten mit einer Depression eine unzureichende Response einen Medikamentenwechsel notwendig macht. Die im Dossier des pU zu diesem Thema ein-</p>	<p>Eine Major Depression kann mit relevanten Beeinträchtigungen der Kognition einhergehen. Zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ legt der pharmazeutische Unternehmer Daten im indirekten Vergleich vor, der jedoch aus den oben dargestellten Gründen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Da keine weiteren Vergleiche vorgelegt wurden, kann dieser Endpunkt nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die EMA hat die Anerkennung einer von der antidepressiven Wirkung unabhängigen Wirksamkeit von Vortioxetin auf die Kognition im Bewertungsverfahren abgelehnt.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wird im Dossier, neben der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, als alternative Vergleichstherapie Agomelatin betrachtet. Diese alternative zweckmäßige Vergleichstherapie sei für die Patienten angezeigt, bei</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gereichte Studie wird abweichend vom pU in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt, da Agomelatin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert wurde. Diese Auffassung vernachlässigt sträflich das für depressive Patienten hochrelevante Studienergebnis, dass Vortioxetin bei einer durch SSRI unzureichend geheilten Depression eine signifikante Verbesserung der Depression bewirkte. Die vorgelegte Switch-Studie ist „Real-Life“-Psychiatrie und unterstreicht eindrücklich, wie wichtig es für Patientinnen und Patienten in Deutschland ist, Psychopharmaka mit einem neuen Wirkmechanismus zur Verfügung zu haben. Besonders sinnvoll ist dabei der Vergleich von Vortioxetin mit dem melatonergen Antidepressivum Agomelatin, auch wenn es aus für Kliniker kaum nachvollziehbaren Gründen nicht der a-priori-Festlegung des IQWiG einer „zweckmäßigen“ Vergleichstherapie entspricht. Nur vom Wirkmechanismus der SSRI abweichende Präparate machen in einer Switch-Studie Sinn, wenn Patienten mit einer unzureichenden Response auf SSRI untersucht werden. Es ist daher ein für den klinischen Wert von Vortioxetin entscheidendes Ergebnis, dass die Substanz signifikant besser als Agomelatin abschnitt.</p> <p>Fazit</p> <p>Zusammenfassend lässt sich nach nun ein-jähriger Erfahrung mit Vortioxetin durch mich und die 42 Ärzte in meiner Klinik ein klarer Zusatznutzen von Vortioxetin in der Akuttherapie depressiver Patientinnen und Patienten im Vergleich zur „zweckmäßigen“ Vergleichstherapie mit SSRI erkennen. Dies begründet sich auf dem guten Nutzen/Risiko-Profil</p>	<p>denen 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.</p> <p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Göran Hajak

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei einer robusten Gesamtwirkung und einer gleichzeitig hervorragend günstigen Nebenwirkungscharakteristik, dem bedeutsamen Alleinstellungsmerkmal einer kognitiven Leistungssteigerung und dem nachgewiesenen positiven Effekt im Einsatz bei mit konventionellen Antidepressiva unzureichend behandelten Patienten.</p> <p><i>Prof. Dr. med. Göran Hajak, MBA Arzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie, Schlafmedizin Chefarzt der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Sozialstiftung Bamberg St.-Getreustraße 14 95049 Bamberg</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

7.7 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Krüger

Datum	19. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Tillmann Krüger, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Facharzt für Nervenheilkunde. Geriatrie. Medizinische Hochschule Hannover. Zentrum für seelische Gesundheit. Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie. Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung vom 30.07.2015 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Akuttherapie und die Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie bei Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.</p> <p>Gerne möchte ich die Gelegenheit nutzen, eine klinisch orientierte Stellungnahme und ersten Eindruck der bisherigen klinischen Erfahrungen mit dem Antidepressivum Vortioxetin mitzuteilen. Dies tue ich vor dem Hintergrund, dass wir bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen weiterhin vor enormen Herausforderungen stehen und dringend auf neue und innovative Ansätze angewiesen sind. So haben wir in der Behandlung von Menschen mit Depressionen immer noch eine Versorgungslücke von etwa 45%, die Remissionsraten liegen nach erstem Therapieversuch bei etwa 36% (Rush et al. 2006) und die langfristige Compliance oder Adhärenz beläuft sich z.T. auf nur 30%. Bestimmte psychopathologische Symptome wie Anhedonie oder kognitive Beeinträchtigungen (44%) persistieren selbst nach formaler Erfüllung der Remissionskriterien (Conradi et al. 2011). Keine der aktuell zur Verfügung stehenden antidepressiven Präparate kann diese Anforderungen in Gänze bedienen und es ist bis auf Weiteres auch nicht zu erwarten, dass derartige Substanzen zeitnah entwickelt werden können. Dennoch sind aus meiner Sicht Innovationen zu verzeichnen, die sehr wohl in der Lage sind, die Behandlung von Menschen mit Depressionen in Teilbereichen signifikant zu verbessern, ohne dass dabei andere Nachteile in Kauf genommen werden müssten, wie es oftmals bei neuen klinisch-experimentellen Behandlungsversuchen zu beobachtet ist (z.B. psycho-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tisches Erleben bei Ketamin-Infusionen, Zarate et al. 2006).</p> <p>Befragt man Patienten im deutschen Sprachraum nach ihren persönlichen Präferenzen hinsichtlich der Outcome-Parameter einer langfristigen antidepressiven Behandlungen, werden paradoxerweise nicht eine Verbesserung der depressiven Stimmung an erster Stelle angegeben (dies ist eher bei der Frage nach den kurzfristigen Präferenzen zu beobachten), sondern sie geben an, dass aus ihrer Sicht Müdigkeit/Energieverlust und das allgemeine Nebenwirkungsprofil die beiden wichtigsten Kriterien sind (Zimmermann et al. 2013). Unter den langfristig besonders störend wahrgenommen Nebenwirkungen dominieren bei den meisten Patienten Sedierung, Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktionen. Unter ärztlichen Kollegen bestehen insbesondere Befürchtungen hinsichtlich einer Verlängerung der QTc-Zeit und dem damit einhergehenden Risiko von Torsade de Pointes. Unter diesen Gesichtspunkten verdient Vortioxetin eine besondere klinische Würdigung, die ich im Folgenden gerne ausführe.</p> <p>Gewichtszunahme</p> <p>Die Gewichtszunahme unter einer Antidepressiva-Therapie ist eine ernst zu nehmende Nebenwirkung, da sie sich negativ auf das Selbstbild des Patienten auswirken kann, zum Behandlungsabbruch führen oder den klinischen Erfolg schmälern kann (Serretti und Mandelli 2010; Cassano und Fava 2004). Unter einer 6-12-monatigen SSRI Therapie (also die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vortioxetin) können Patienten im Durchschnitt zwischen 7 (Sertralin) und 11 kg (Paroxetin) zunehmen (Ferguson 2001). Auf lange Sicht kann sich das Risiko von Diabetes mellitus, Bluthochdruck und koronarer Herz-Kreislaufkrankungen erhöhen (Serretti und Mandelli 2010; Wu et al. 2014). Unter Vortioxetin wurden in der Langzeit-Behandlung Gewichtszunahmen von unter 1kg beobachtet (Alam et al. 2014). Hier zeigt sich</p>	<p>Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des vorgelegten indirekten Vergleiches keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram vor; dies gilt auch im Hinblick auf spezifische Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein bedeutender Vorteil von Vortioxetin gegenüber den meisten SSRIs.</p> <p>Übelkeit</p> <p>Die einzige unerwünschte Wirkung, welche unter Vortioxetin statistisch signifikant häufiger vorkommt als unter Citalopram betrifft Übelkeit. Sie tritt typischerweise in den ersten 2 Wochen auf, ist meist vorübergehender Natur und hat häufig eine milde bis moderate Intensität. Zu einem gehäuften Therapieabbruch führt die Übelkeit gemäß der Studienlage und meiner bisherigen klinischen Erfahrung eher nicht. Wie bei allen Substanzen mit serotonerger Wirkkomponente kann m.E. eine gewichtsadaptierte Eindosierung bzw. entsprechende Vorbereitung und Aufklärung des Patienten nützlich sein, so dass die Therapieadhärenz durch diesen Aspekt nicht gefährdet ist.</p> <p>QTc Verlängerung</p> <p>Wie oben bereits erwähnt sind QTc-Zeitverlängerungen eine sehr seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Psychopharmaka (Wenzel-Seifert 2011). Im Jahr 2011 gab die FDA bekannt, dass es auch unter Citalopram zu einer verlängerten QTc-Zeit kommen kann und somit das Risiko einer Torsade de Pointe erhöht ist (FDA 2011). Unter Vortioxetin wurde kein Einfluss auf die QTc-Zeit festgestellt (Wang et al. 2013). Für den klinischen Alltag ist dies bedeutsam, da oftmals zusätzliche kardiovaskuläre Komorbiditäten und QTc-Zeit beeinflussende Komedikationen berücksichtigt werden müssen. Gerade im gerontopsychiatrischen Bereich und im Konsildienst ist dieser Aspekt von großer Wichtigkeit und kann die psychopharmakologische Behandlung je nach Profil der Substanz erschweren oder erleichtern.</p> <p>Sedierung und Schlafarchitektur</p> <p>Eine Reihe antidepressiver Substanzen können zu Sedierung führen</p>	<p>Für die Gruppe der Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder bei Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln liegt gemäß der Fachinformation der SSRI Citalopram und Escitalopram eine Gegenanzeige vor. In den Fachinformationen zu Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin werden Verlängerungen des QT-Intervalls als Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit thematisiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat allerdings im vorgelegten indirekten Vergleich diese Nebenwirkung nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Mirtazapin, trizyklische Antidepressiva) und/oder die Schlafarchitektur stören (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin) (Ferguson 2001). Bisherige Studien zufolge scheint Vortioxetin in dieser Hinsicht weitgehend neutral zu sein.</p> <p>Sexuelle Dysfunktionen</p> <p>Ein besonderes Anliegen ist mir sexuelle Gesundheit und Partnerschaft, da es maßgeblich mit Lebenszufriedenheit und Therapietreue korreliert. Etwa 50-70% der depressiven Patienten leiden an sexuellen Dysfunktionen. Die Mehrzahl der Patienten mit Depressionen erachten sexuelle Gesundheit und Zufriedenheit als wichtig, auch wenn dies in der Akutphase der Erkrankung zunächst nicht im Vordergrund stehen mag. In einer Erhebung an 6000 Patienten mit Depression beurteilten 85% sexuelle Funktionsfähigkeit als wichtig bis extrem wichtig; lediglich 3% empfanden diesen Aspekt als unwichtig (Clayton et al. 2002). In Abhängigkeit des Antidepressivums kann es bei bis zu 80% der Fälle zu Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen auf die Sexualität kommen, was Compliance und Patientenzufriedenheit z.T. erheblich beeinträchtigt. Patienten werten sexuelle Dysfunktionen und Benommenheit/Schläfrigkeit unter SSRI-Behandlung als am störendsten ein (Hu et al. 2004) und sexuelle Dysfunktionen waren selbst nach drei Monaten Behandlung in 83% der Fälle noch vorhanden. Rosenberg et al. (2003) berichten, dass 42% der Männer und 15% der Frauen ihre antidepressive Medikation absetzten, da sie sexuelle Nebenwirkungen befürchteten oder bereits hatten (Rosenberg et al. 2003).</p> <p>Mit Blick auf das präklinische Profil von Vortioxetin ist zu erwarten, dass es im Vergleich zu Placebo nicht häufiger zu sexuellen Dysfunktionen kommt. Vortioxetin erhöht zwar den serotonergen Tonus im synaptischen Spalt, aufgrund eines gleichzeitigen 5-HT_{1A}-Rezeptor Agonismus (mit fazilitatorischen Effekten auf sexuelle Funktionen) kann von</p>	<p>Die Studie LuAA21004_318 zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion.</p> <p>Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die mittlere Änderung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48–4,02], p = 0,013). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges' g lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05–0,48], p = 0,016). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37; 95 %-KI [0,93–2,03]; p = 0,112) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von ≥ 3 Punkten aufwiesen (OR 1,50; 95 %-KI [0,99–2,29]; p = 0,057) zeigten keinen statistischen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Nivellierung des Effekts ausgegangen werden.</p> <p><i>Spontan</i> berichtete sexuelle Dysfunktionen waren in einer Analyse von 14 Studien (total n=6514) bei einer Vortioxetin Dosierung zwischen 5 und 20 mg vergleichbar mit Placebo (2.2% vs 1.0%) und niedriger als bei Gabe von 60 mg Duloxetin (5.7%) (Jacobsen et al. 2014a). Für Vortioxetin fand sich in dieser Analyse keine Dosisabhängigkeit. Die Mehrheit der Nebenwirkungen umfassten reduzierte sexuelle Lust und Orgasmusstörungen.</p> <p>In sieben Kurzzeitstudien über einen Zeitraum von 8 Wochen wurden sexuelle Funktionen mit Hilfe des ASEX Selbstbeurteilungsfragebogens erfasst (Jacobsen et al. 2014a). Für statistische Analysen wurden nur Patienten ohne initiale sexuelle Dysfunktionen berücksichtigt. Die gepoolten Inzidenzraten für sexuelle Dysfunktionen lagen für Placebo bei 32.0%, für Vortioxetin (5-20 mg) bei 37.1% und für Duloxetin (60mg) bei 48.2% (Jacobsen et al. 2014a). Die Schätzung der gemeinsamen Risikodifferenz für substanzinduzierte sexuelle Dysfunktionen erhöhte sich mit der Dosierung von Vortioxetin (5mg, -4.6%; 20 mg, 9.9%), war aber im Vergleich zu Placebo nicht signifikant unterschiedlich (4.2%, 95% CI -2.4; 10.7). Für die Dosierung von 5 mg erreichte Vortioxetin das Noninferioritätskriterium im Placebovergleich. Alle anderen Dosierungen waren hinsichtlich der Inzidenz substanzinduzierter sexueller Dysfunktionen nicht statistisch signifikant höher als Placebo. Duloxetin hingegen hatte eine signifikant höhere Risikodifferenz für sexuelle Dysfunktionen im Vergleich zu Placebo (15%, 95% CI 5.8; 24.1).</p> <p>Insgesamt existieren nur wenige klinische Studien im Bereich der pharmakologischen Behandlung von Depressionen, die sexuelle Funktionsfähigkeit als primären Endpunkt definiert haben. Hierzu haben Jacobsen et al. (2014b) eine Studie durchgeführt (Jacobsen et al. 2014b) Zielsetzung dieser Studie war die Untersuchung der klinischen Auswir-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kungen einer Umstellung auf Vortioxetin hinsichtlich der sexuelle Funktionsfähigkeit im Vergleich zu dem SSRI Escitalopram über 8 Behandlungswochen bei Patienten, deren Depression medikamentös gut eingestellt war, die jedoch an SSRI-induzierten sexuellen Funktionsstörungen litten (Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin).</p> <p>Unter beiden Behandlungsformen war eine Verbesserung der sexuellen Funktionsfähigkeit zu beobachten. Die Behandlung mit Vortioxetin brachte jedoch einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt bezüglich des primären Endpunktes der Veränderung im CSFQ-14 Gesamtscore von Behandlungsbeginn bis zur 8. Woche im Vergleich zur Behandlung mit Escitalopram (Δ Vortioxetin vs Escitalopram in Woche 8, 2.2 [95% CI: 0.48, 4.02], $p=0.013$, MMRM). Während der Studie kehrten mehr Patienten unter Vortioxetin zu einer normalen sexuellen Funktionsfähigkeit zurück verglichen mit denen, die mit Escitalopram behandelt wurden (52.1% vs 44.2%, $OR=1.37$, $p=0.112$). Ferner sprachen mehr mit Vortioxetin behandelte Patienten auf die Therapie an (74.7% vs 66.2%, $OR=1.51$, $p=0.057$). Response auf die Behandlung wurde definiert als Veränderung zum Baseline CSFQ-14 Gesamtscore von ≥ 3. Während des 8-wöchigen Behandlungszeitraumes war keine Verschlechterung der depressiven Symptomatik (MADRS) und der klinischen Gesamtsymptomatik zu beobachten.</p> <p>Insgesamt scheint sich gemäß dieser Studie eine Umstellung der antidepressiven Medikation bei Patienten mit SSRI induzierten sexuellen Dysfunktionen auf Escitalopram oder Vortioxetin zu lohnen, wobei die Effekte für Vortioxetin größer waren.</p> <p>Fazit</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage sowie meiner ersten klinischen Erfahrung mit der Substanz Vortioxetin ist ein klinischer</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Tillmann Krüger

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mehrwert vor allem für den Bereich der Sicherheit, Verträglichkeit und der damit einhergehenden Lebensqualität zu verzeichnen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Alam, M. Y./Jacobsen, P. L./Chen, Y./Serenko, M./Mahableshwarkar, A. R. (2014): Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. In: *International clinical psychopharmacology*, Bd. 29, H. 1, S. 36-44.
2. Cassano, P./Fava, M. (2004): Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. In: *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, Bd. 16, H. 1, S. 15-25.
3. Clayton, A. H./Pradko, J. F./Croft, H. A./Montano, C. B./Leadbetter, R. A./Bolden-Watson, C./Bass, K. I./Donahue, R. M./Jamerson, B. D./Metz, A. (2002): Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. In: *The Journal of clinical psychiatry*, Bd. 63, H. 4, S. 357-366.
4. Conradi, H. J./Ormel, J./de Jonge, P. (2011): Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. In: *Psychological medicine*, Bd. 41, H. 6, S. 1165-1174.
5. FDA (2011): FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). Online im Internet unter <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm> (19.8.2015).
6. Ferguson, J. M. (2001): SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. In: *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, Bd. 3, H. 1, S. 22-27.
7. Hu, X. H./Bull, S. A./Hunkeler, E. M./Ming, E./Lee, J. Y./Fireman, B./Markson, L. E. (2004): Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. In: *The Journal of clinical psychiatry*, Bd. 65, H. 7, S. 959-965.
8. Jacobsen, P./Clayton, A. H./Mahableshwarkar, A. R./Palo, W./Chen, Y./Dragheim, M. (2014a): The Effect of Vortioxetine on Sexual Dysfunction in Adults With Major Depressive Disorder or Generalized Anxiety Disorder. In: Poster presented at the American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP) Annual Meeting, June 16–19, 2014, Hollywood, Florida, USA..
9. Jacobsen, P./Mahableshwarkar, A. R./Chen, Y./Chrones, L./Clayton, A. H. (2014b): Randomized, double-blind, head-to-head, flexible-dose study of vortioxetine vs escitalopram in sexual functioning in adults with well controlled major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. In: Poster presented at the 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 22–26 June 2014; Vancouver..
10. Pfaus, J. G. (2009): Pathways of sexual desire. In: *J Sex Med*, Bd. 6, H. 6, S. 1506-1533.
11. Rosenberg, K. P./Bleiberg, K. L./Koscis, J./Gross, C. (2003): A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. In: *J Sex Marital Ther.*, Bd. 29, H. 4, S. 289-296.
12. Rush, A. J./Trivedi, M. H./Wisniewski, S. R./Nierenberg, A. A./Stewart, J. W./Warden, D./Niederehe, G./Thase, M. E./Lavori, P. W./Lebowitz, B. D./McGrath, P. J./Rosenbaum, J. F./Sackeim, H. A./Kupfer, D. J./Luther, J./Fava, M. (2006): Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment

- steps: a STAR*D report. In: American journal of psychiatry, Bd. 163, H. 11, S. 1905-1917.
13. Serretti, A./Mandelli, L. (2010): Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 71, H. 10, S. 1259-1272.
 14. Wang, Y./Nomikos, G. G./Karim, A./Munsaka, M./Serenko, M./Liosatos, M./Harris, S. (2013): Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: Results of a thorough QT/QTc study. In: Clinical Pharmacology in Drug Development, Bd. 2, H. 4, S. 298-309.
 15. Wenzel-Seifert, K./Wittmann, M./Haen, E. (2011): QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. In: Deutsches Ärzteblatt international, Bd. 108, H. 41, S. 687-693.
 16. Wu, C. S./Gau, S. S./Lai, M. S. (2014): Long-term antidepressant use and the risk of type 2 diabetes mellitus: a population-based, nested case-control study in Taiwan. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 75, H. 1, S. 31-38.
 17. Zarate, C. A./Singh, J. B./Carlson, P. J./Brutsche, N. E./Ameli, R./Luckenbaugh, D. A./Charney, D. S./Manji, H. K. (2006): A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. In: Archives of general psychiatry, Bd. 63, H. 8, S. 856-864.
 18. Zimmermann, T. M./Clouth, J./Elosge, M./Heurich, M./Schneider, E./Wilhelm, S./Wolfarth, A. (2013): Patient preferences for outcomes of depression treatment in Germany: a choice-based conjoint analysis study. In: Journal of affective disorders, Bd. 148, H. 2-3, S. 210-219.

7.8 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Laux

Datum	20.8.2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof.Dr.med.Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i.OB. ipm@ipm-laux.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die alleinige Nutzenbewertung anhand globaler Depressions-Ratings (HAMD, MADRS) – mit übrigens hoher Interratervarianz - wird der praxis-/ patienten-gerechten Therapie nach individuellen Zielsymptomen nicht gerecht.</p> <p>Ein häufiges, mehr denn je alltagsrelevantes Leitsymptom ist die kognitive Dysfunktion. Im Gegensatz zu anderen verfügbaren Antidepressiva liegen für Vortioxetin kontrollierte Studien zu kognitiven Funktionen als primäre Endpunkte vor. Diese sind in der Bewertung zu berücksichtigen.</p>	
<p>Die Datenlage zur Fahrtauglichkeit unter Antidepressiva ist dünn, zu den meisten im Handel befindlichen Substanzen liegen auch nach jahrelanger breiter Verordnung keine klinischen Studien vor. Zu Vortioxetin wurde schon vor der Zulassung eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Cross-over-Studie gegen ein Vergleichs-Antidepressivum durchgeführt. Dies verdient eine entsprechende Berücksichtigung im Bewertungsprozess.</p>	
<p>Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung zu dem Schluss, dass kein Anhalt für einen therapeutischen Zusatznutzen des Antidepressivums Vortioxetin besteht. Die Entwicklung neuer Antidepressiva ist aber unbedingt angezeigt, da nach wie vor relativ hohe Non-Response-Raten zu verzeichnen sind, bei ca. 1/3 der depressiven Patienten eine „Therapie-resistenz“ auf Antidepressiva besteht und neben Verträglichkeitsproblemen weitere „unmet needs“ vorliegen (Laux u. Goemann 2014). Die praxisgerechte Depressionstherapie orientiert sich an den individuellen Leitsymptomen, deshalb wurde versucht Antidepressiva zu entwickeln, die besondere Wirkeffekte auf bestimmte Depressions-symptome im Sinne von Zielsymptomen entfalten. Ein Arsenal pharma-</p>	<p>Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kotherapeutischer Optionen ist angesichts des breiten Spektrums depressiver Symptomatologie für Patienten in der „real world“-Versorgung unerlässlich.</p> <p>Kognitive Funktionseinbußen gehören zu den Kernsymptomen der Depression, sie führen zu längeren Episodendauern und zählen zu den häufigsten Residualsymptomen (Otte 2014, McIntyre et al. 2013, Rock et al. 2013). Im modernen Alltagsleben werden hohe Anforderungen an die kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit gestellt (z.B. Bedienung von Bank- oder Fahrkarten-Automaten, von PC und Smartphone sowie Internet-Nutzung, Bedienung komplizierter Maschinen). Die vom Patienten oft mit hoher Betroffenheit realisierten kognitiven Beeinträchtigungen mindern seine Lebensqualität und sein soziales Funktionsniveau in erheblichem Maße und stellen ein Rezidivrisiko dar. Die empirische Datenlage bzgl. kognitiver Dysfunktionen bei Depressionen ist angesichts ihrer hohen Bedeutung bedauerlicherweise bislang spärlich, erst in den letzten Jahren wurden klinische und experimentelle Studien durchgeführt (Papakostas 2014, Müller 2015).</p> <p>Ein wesentliches Beispiel aus dem Themenkreis Alltagssicherheit ist das Thema Fahrtauglichkeit - ihr kommt in unserer modernen Gesellschaft mehr denn je höchste Bedeutung zu. Autofahren sichert Mobilität, die Voraussetzung für viele berufliche Tätigkeiten sowie für die Bewältigung und Gestaltung des gesellschaftlich-privaten Alltagslebens ist. Hierbei werden hohe Anforderungen an die kognitive und psychomotorische Leistungsfähigkeit gestellt (Laux u. Brunner 2014).</p> <p>Unbehandelte Depressive zeigten in Labortests und im Fahrsimulator deutliche Beeinträchtigungen bzgl. der Fahrtauglichkeit. Je nach Medikamentengruppe erfüllten 10-20 Prozent der Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>depressiven Erkrankungen kurz vor der Entlassung aus stationärer Behandlung und unter pharmakologischen steady-state Bedingungen nicht die in den Begutachtungsleitlinien zur Krafftahreignung geforderten Mindestleistungen an die psychomotorische Leistungsfähigkeit (Laux u. Brunnauer 2015).</p> <p>Ein aktueller systematischer Review von 21 publizierten Studien kommt zu dem Ergebnis, dass keine randomisierten kontrollierten Patientenstudien zur Frage der Fahrtüchtigkeit unter Antidepressiva vorliegen und zumeist gesunde junge männliche Probanden nach akuter Gabe untersucht wurden (Brunnauer u. Laux 2013). Patienten profitieren in ihren Leistungen offenkundig unter Behandlung mit Antidepressiva; in den Patientenstudien konnte durchwegs gezeigt werden, dass die Fahrtüchtigkeit von mit Antidepressiva erfolgreich behandelten Patienten günstiger einzuschätzen ist als die unbehandelter Patienten (Laux u. Brunnauer 2014, 2015).</p> <p>Kognition und Vortioxetin</p> <p>Während SSRIs als Standard-Antidepressiva eher keine spezifischen Effekte auf kognitive Defizite depressiver Patienten zeigen, wurden für Vortioxetin günstige Effekte auf kognitive Funktionen verifiziert. Dies wurde mit seinen Effekten auf 5-HT₃ und 5-HT₇- Rezeptoren in Verbindung gebracht (Müller 2015). In den Studien verbesserte Vortioxetin kognitive Dysfunktionen im Rahmen einer Depression offenbar unabhängig von der Wirkung auf die depressiven Symptome selbst. So führte die 8-wöchige Therapie erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer Depression (n=602) zu signifikanten Verbesserungen bei den neuropsychologischen Testverfahren DSST und RALVT* (jeweils p<0,0001) (McIntyre et al. 2014). Bei älteren depressiven Patienten</p>	<p>Eine Major Depression kann mit relevanten Beeinträchtigungen der Kognition einhergehen. Zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ legt der pharmazeutische Unternehmer Daten im indirekten Vergleich vor, der jedoch aus den oben dargestellten Gründen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Da keine weiteren Vergleiche vorgelegt wurden, kann dieser Endpunkt nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die EMA hat die Anerkennung einer von der antidepressiven Wirkung unabhängigen Wirksamkeit von Vortioxetin auf die Kognition im Bewertungsverfahren abgelehnt.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigten sich unter Vortioxetin kognitionsverbessernde Effekte (Katona et al. 2012). In der spezifisch mit Blick auf die kognitive Dysfunktion konzipierten CONNECT-Studie grenzte sich Vortioxetin bei depressiven Patienten nach 8 Wochen gegenüber Placebo beim primären Endpunkt der Veränderung des DSST-Scores signifikant ab ($p < 0,05$) (Mahableshwarkar et al. 2014). Die durchgeführte Pfadanalyse ergab direkte Kognitionseffekte (Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbales Lernen und Gedächtnis) für Vortioxetin von 83%.</p> <p>Fahrtauglichkeit und Vortioxetin</p> <p>Von der renommierten Gruppe um Ramaekers, Universität Maastricht, wurde mit dem in der Fahrtauglichkeitstestung etablierten „standard highway driving test“ eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over Studie an 21 gesunden, jungen Probanden mit Vortioxetin vs. Mirtazapin durchgeführt (Theunissen et al. 2013). Hierbei werden Spurabweichungen im normalen Strassenverkehr über eine Fahrstrecke von 100 km elektronisch gemessen, zusätzlich wurden kognitive Tests wie Tracking, visuelle Reaktionszeit und geteilte Aufmerksamkeit eingesetzt. Die Gabe von 10 mg Vortioxetin bzw. 30 mg Mirtazapin bzw. Placebo erfolgte über 15 Tage mit Plasmaspiegelkontrolle (TDM). Die Messergebnisse unter Vortioxetin entsprachen denen unter Placebo, während an Tag 2 unter Mirtazapin signifikante Verschlechterungen zu registrieren waren.</p>	<p>Die in der Studie als Vergleichssubstanz noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin hat im Vergleich zu anderen Antidepressiva keinen Vorteil bezüglich der patientenrelevanten Zielgrößen der Depressionsbehandlung. Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse weist Mirtazapin gegenüber einigen anderen Wirkstoffen einen größeren Schaden auf. Bedingt durch das pharmakodynamische Wirkprofil treten sehr häufig Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Sedierung sowie Mundtrockenheit auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression wurden SSRI bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Brunbauer, A.; Laux, G. (2013): The effects of most commonly prescribed second generation antidepressants on driving ability: a systematic review : 70th Birthday Prof. Riederer. In: Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996), Bd. 120, H. 1, S. 225-232.
2. Katona, C.; Hansen, T.; Olsen, C. K. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. In: International clinical psychopharmacology, Bd. 27, H. 4, S. 215-223.
3. Laux, G.; Brunbauer, A. (2014): Fahrtauglichkeit bei affektiven Störungen und unter Psychopharmaka [Driving ability with affective disorders and under psychotropic drugs]. In: Der Nervenarzt, Bd. 85, H. 7, S. 822-828.
4. Laux, G.; Brunbauer, A. (2015): Fahrtauglichkeit unter antidepressiva: Ein update unter berücksichtigung des neuen antidepressivums vortioxetin Driving ability under antidepressants - Update including the new antidepressant vortioxetine. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 22, H. 1, S. 35-41.
5. Laux, G.; Goemann, C. (2014): "Unmet needs" in der antidepressiva-therapie Unmet needs in treatment with antidepressants. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 1, S. 7-11.
6. Mahableshwarkar, A. R.; Zajecka, J.; Jacobson, W.; Chen, Y.; Keefe, R. S. E. (2014): Efficacy of vortioxetine on cognitive function in adult patients with major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, active-referenced, placebo-controlled trial. In: Poster presented at the 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 22–26 June 2014; Vancouver, Canada., S. Abstract.
7. McIntyre, R. S.; Cha, D. S.; Soczynska, J. K.; Woldeyohannes, H. O.; Gallagher, L. A.; Kudlow, P.; Alsuwaidan, M.; Baskaran, A. (2013): Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. In: Depression and anxiety, Bd. 30, H. 6, S. 515-527.
8. McIntyre, R. S.; Lophaven, S.; Olsen, C. K. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. In: The international journal of neuropsychopharmacology ; official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), Bd. 17, H. 10, S. 1557-1567.
9. Mueller, W. E. (2015): Antidepressiva und kognitive Dysfunktion: die Rolle von Vortioxetin Antidepressant drugs and cognitive dysfunction: the role of vortioxetine. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 22, H. 4, S. 177-188.
10. Otte, C. (2014): Depression und kognitive dysfunktion klinische relevanz und therapeutische implikationen Depression and cognitive dysfunction: Clinical relevance and therapeutic implications. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 2, S. 40-49.
11. Otte, C. (2015): Vortioxetin und kognitive funktion bei der major depression: Evidenz aus präklinischen und klinischen studien Vortioxetine and cognitive function in major depression: Evidence from preclinical and clinical studies. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 22, H. 1, S. 25-34.

12. Papakostas, G. I. (2014): Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 75, H. 1, S. 8-14.
13. Rock, P. L.; Roiser, J. P.; Riedel, W. J.; Blackwell, A. D. (2014): Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. In: Psychological medicine, Bd. 44, H. 10, S. 2029-2040.
14. Theunissen, E. L.; Street, D.; Højer, A. M.; Vermeeren, A.; van Oers, A.; Ramaekers, J. G. (2013): A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. In: Clinical pharmacology and therapeutics, Bd. 93, H. 6, S. 493-501.

7.9 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	24.08.2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin (Brintellix®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03. August 2015 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Vortioxetin (Brintellix®). Der Wirkstoff wurde für die Indikation Episoden einer Major Depression bewertet.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere vorliegt [1].</p> <p>Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt, als Molekül-inhaber von Duloxetin welches sich seit 2004 für die Indikation Depression am Markt befindet, Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.</p>	
<p>Eine vollständige, inhaltliche Prüfung des Dossiers sollte durch das IQWiG vorgenommen werden</p> <p>Lilly ist der Auffassung, dass die gesamte, im Dossier vorgelegte Evidenz eines neuen Arzneimittels durch das IQWiG vollständig, inhaltlich geprüft werden sollte. So hätte es anhand des Dossiers zu Vortioxetin auch eine weitergehende inhaltliche Bewertung geben sollen, insbesondere für die direkte Vergleichsstudie gegenüber einem aktiven Komparator (Agomelatin) in der zu untersuchenden Indikation.</p> <p>Die Angaben des pU im Dossier sollten die maßgebliche Grundlage der</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie auf Basis des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung darstellen. Übermittelt der pU ein vollständiges Dossier, ist es für das weitere Verfahren konsequent, wenn das IQWiG (ebenso wie der G-BA) verpflichtet ist, die hierin enthaltenden Angaben vollständig auszuwerten. Dies betrifft alle Module des Dossiers (insbesondere auch Ergebnisse hinsichtlich aller Endpunkte der Studien). Das IQWiG sollte aus Perspektive von Lilly dementsprechend nicht Informationen im Vorhinein beschränken und andere Informationen unberücksichtigt lassen. Vielmehr sollte im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung der Sachverhalt mit Blick auf alle rechtlich denkbaren Varianten geprüft werden.</p> <p>Dieser umfassende Prüfungsauftrag des IQWiG ergibt sich schließlich auch aus seinem Status und seinem Verhältnis zum G-BA.</p> <p>Das IQWiG wird stets aufgrund einer gesetzlichen oder einer vom G-BA angeordneten Beauftragung tätig (§ 139a Abs. 3 SGB V). Dabei richtet es seine Institutstätigkeit am aktuellen medizinischen Wissensstand aus. Das IQWiG soll mit anderen Worten eine institutionalisierte Wissensbasis für die Arbeit des G-BA darstellen.</p>	<p>Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 33	<p>Anmerkung: Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation Major Depression</p> <p>Das IQWiG benennt die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet Episoden einer Major Depression in Abhängigkeit vom Schweregrad [2].</p> <p>- <i>Leichte Episode einer Major Depression:</i></p> <p><i>Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie</i></p> <p>- <i>Mittelgradige Episode einer Major Depression:</i></p> <p><i>Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).</i></p> <p>- <i>Schwere Episode einer Major Depression:</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die Arzneimitteltherapie erfolgt mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).</i></p> <p><i>Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.</i></p> <p>Nach Ansicht von Lilly ist die Einschränkung der zVT in den Indikationen mittelgradig und schwer, rein auf die Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) nicht sachgerecht.</p> <p>Gemäß der nationalen S3 Versorgungsleitlinie erfolgt die medikamentöse Therapie patientenindividuell, da erhebliche Unterschiede zwischen den Substanzklassen bezüglich Toxizität und der Nebenwirkungen bestehen. Letzteres ist von erheblicher klinischer Relevanz, da mehr als die Hälfte der mit Antidepressiva behandelten Patienten über unerwünschte Wirkungen klagt [3]. Die Liste der Warnungen, die sich für die Erstbehandlung bei mittelgradiger Depression in der DGPPN-Leitlinie findet: Blutungsneigung in Verbindung mit der Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika; Hyponatriämie, Diarrhöe; Suizidgedanken; eine erhebliche Zunahme von motorischer Unruhe und von Angst und Agitiertheit.</p> <p>Dies zeigt bereits deutlich, dass einige relevante Nebenwirkungen, die den initialen oder weiteren Einsatz von SSRI nicht ratsam sein</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.</p> <p>Bei den Wirkstoffen aus der Gruppe der SSRI handelt es sich um Substanzen, die sich durch ein günstiges Nutzen-Schaden-Verhältnis auszeichnen. Unter Berücksichtigung der gut bekannten Nebenwirkungsprofile weisen die SSRI eine hohe Anwendungssicherheit sowie eine im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen geringere Notwendigkeit eines ambulanten Therapiemonitorings auf. Zudem sind die SSRI aufgrund ihres langjährigen und umfangreichen Einsatzes mit hohen Versorgungsanteilen in der Behandlung von Depressionen in der praktischen Anwendung erprobt.</p> <p>Die als Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) bezeichneten Wirkstoffe Duloxetin und Venlafaxin werden</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lassen in Erwägung gezogen müssen.</p> <p>Beispielhaft sei erwähnt, dass für Patienten mit kardialen Problemen neben der akuten Diagnose Episode einer Major Depression, Citalopram aufgrund der möglichen QT-Zeit Verlängerung nicht Präparat der ersten Wahl ist [4].</p> <p>Hier wäre Duloxetin eine mögliche Alternative, da unter dieser Substanz keine QT-Zeit Verlängerung zu beobachten ist [5].</p> <p>Neben Unterschieden zwischen den Substanzklassen machten HALE, AS (2003) [6] deutlich, dass die Eingruppierung von SSRIs in eine homogene Klasse unangemessen ist. Demzufolge unterscheidet sich Paroxetin in seiner Serotoninwiederaufnahmehemmung deutlich von anderen SSRIs. WILSON, K et al. (2004) [7] betrachten aus diesem Grund in ihrer Meta-Analyse die Einordnung von Paroxetin in die Gruppe der SSRI ebenfalls als methodologische Einschränkung ihrer Arbeit.</p> <p>Aus diesen Gründen ist es nicht nachzuvollziehen warum eine Einschränkung auf diese Substanzklasse vorgenommen wird. Aus Sicht von Lilly erfüllen auch Venlafaxin und Duloxetin die Anforderungen der Verfahrensordnung an eine geeignete zVT im Anwendungsgebiet mittelgradige Episoden einer Major Depression und Schwere Episoden einer Major Depression.</p>	<p>nicht als zweckmäßige Therapie für die überwiegende Mehrheit der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eingestuft. Die SSNRI stellen aufgrund zusätzlicher Risiken eine sekundäre Therapieoption für einzelne Patienten dar. Bezogen auf die Therapieziele ergeben sich in der ambulanten Akuttherapie der Depression keine Vorteile für Duloxetin gegenüber der Klasse der SSRI. Zudem zeigt sich für Duloxetin im Vergleich zu den SSRI ein Nachteil bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse sowie bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für Venlafaxin zeigt sich in der ambulanten Therapie zwar ein Vorteil im Vergleich zu den SSRI für den Morbiditätsendpunkt „Ansprechen“. Jedoch scheint dies eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad zu gelten. Im Vergleich zu SSRI besteht dagegen ein Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Zusammengenommen erfüllen die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen der Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva, reversiblen und irreversiblen Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Agomelatin, Trazodon, Lithiumsalze sowie Phytopharmaka unter Berücksichtigung der Evidenz, der Fachinformationen und weiterer Zulassungsunterlagen</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus respondieren nur ca. zwei Drittel der mit Antidepressiva behandelten Patienten (DGPPN-Leitlinie) Hier ist – neben anderen - die Umstellung auf ein anderes Antidepressivum eine Behandlungsoption. Dort heißt es weiter „Nach drei Wochen ohne Besserung liegt diese Wahrscheinlichkeit bereits unter 10 %. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung modifiziert werden, entweder durch Dosiserhöhung, Zugabe eines anderen Präparates oder durch Wechsel des Medikamentes ... „ Das bedeutet, dass neben den SSRI weitere Behandlungsoptionen für Arzt und Patient zur Verfügung stehen müssen. Außerdem rät die DGPPN: Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Antidepressivagabe sollte in die erneute Indikationsstellung einbezogen werden [452; 506], sodass man eine generelle Gabe von SSRI nicht als angemessen für alle mindestens mittelgradig schwer erkrankten depressiven Patienten nicht postulieren kann.[3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxin und Duloxetin - Zulassung im Anwendungsgebiet: <p>Venlafaxin ist zugelassen zur „– Behandlung von Episoden einer Major Depression“ [8]. Duloxetin ist zugelassen „Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression)“ [5]..</p>	<p>sowie der Erfahrungen in der praktischen Anwendung nicht die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“.</p> <p>Die Wirkstoffgruppe der SSRI hat dagegen eine umfangreiche Evidenz- und Leitlinien-Beleglage, ist als primäre Therapie für die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“ vorrangig einzusetzen und darüber hinaus in der praktischen Anwendung bewährt und etabliert. Daher sind die SSRI für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Im Phase 3-Studienprogramm von Vortioxetin wurde Duloxetine als Referenzarm genutzt [9].• Venlafaxin und Duloxetine werden basierend auf dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie der Major Depression in anerkannten nationalen sowie internationalen Leitlinien empfohlen. Auch das IQWiG hat bereits die Studienlage der Klasse der SNRI bewertet und den Nutzen der Präparate als Baustein in der Behandlung der Depression festgestellt [10].• SNRI haben sich in der praktischen Anwendung bewährt, sind mittlerweile generisch verfügbar und werden breit in der Behandlung der Depression eingesetzt. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Lilly ist eine Einschränkung auf die Gruppe der SSRI als zVT nicht angezeigt, da laut Leitlinien und wissenschaftlichem Konsens eine patientenindividuelle Arzneimitteltherapie angestrebt wird. Aus diesem Grund ist es nicht verständlich, warum beispielhaft nicht auch Venlafaxin oder Duloxetine als zVT geeignet sein sollten. Dies sollte in der Bewertung durch den G-BA Berücksichtigung finden.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 / letzter Ab- schnitt	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt auf S. 23 des Berichts, dass es für den pU grundsätzlich möglich gewesen wäre sich in der Indikation Leichte Episoden einer Major Depression, gegen die zVT (keine Arzneimitteltherapie) zu vergleichen [1].</p> <p>Wir möchten Sie bitten dies näher zu spezifizieren. Ist damit eine Studie gegen Placebo, gegen Psychotherapie oder einfach eine einarmige Studie verglichen mit dem natürlichen Verlauf einer leichten Episode einer Major Depression gemeint?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir bitten den GBA zu spezifizieren, wie ein Vergleich bei Patienten die unter einer leichten Episode der Major Depression leiden, genau erfolgen könnte.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von leichten depressiven Episoden dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 317, Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag: A 15-16, Version: 1.0, Stand: 30.07.2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-16_Vortioxetin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf/download/1 (Abgerufen am: 19.08.2015)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-05-01-D-162 Vortioxetin, Stand: März 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-169/2015-07-31_Informationen-zur-zVT_Vortioxetin.pdf (Abgerufen am: 19.08.2015)
3. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression. Gültigkeit verlängert bis 30.08.2016 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_Unipolare_Depression-2015-07_verlaengert.pdf (Abgerufen am: 19.08.2015)
4. Roter Hand Brief Citalopram (2011) <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20111031.pdf>
5. Fachinformation Duloxetine (Cymbalta®) mit Stand Mai 2015
6. HALE, Anthony S. (2003): Pharmacological heterogeneity limits antidepressant study, in: British Medical Journal, 327, p289
7. WILSON, Kenneth/MOTTRAM, Pat (2004): A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis, in: International Journal of Geriatric Psychiatry, 19, p754-762
8. Fachinformation Venlafaxin (Trevilor®) mit Stand April 2014
9. KATONA, Cornelius/HANSEN, Thomas/OLSEN, Christian K. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder, in: International Clinical Psychopharmacology, 27 (4), p215-223
10. IQWiG Bericht - [A05-20A] Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) zur Behandlung der Depression Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05-20a-selektive-serotonin-und-noradrenalin-wiederaufnahme-hemmer-snri-zur-behandlung-der-depression.1134.html> (Abgerufen am: 19.08.2015)

7.10 Stellungnahme: Hr. Dr. Messer und Hr. Dr. Müller-Siecheneder

Datum	05. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Danuvius Klinik Pfaffenhofen Dr. med. Florian Müller-Siecheneder, Danuvius Klinik Pfaffenhofen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Wie den meisten psychischen Erkrankungen liegt auch der Episode einer majoren Depression eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Hierbei spielen biologische, psychische und soziale Faktoren in unterschiedlicher Qualität eine Rolle (Wittchen <i>et al</i>, 2011). Die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen schwankt in Deutschland zwischen 11,6 % (Busch <i>et al</i>, 2013) und 17,1 % (Jacobi <i>et al</i>, 2015). Schätzungen gehen davon aus, dass in den nächsten Jahrzehnten mit einer deutlichen Zunahme depressiver Störungen zu rechnen ist. Von ca. vier Millionen betroffenen Personen in Deutschland werden nur 30 bis 50 % korrekt diagnostiziert, und von diesen erhalten nur ca. 10 % eine adäquate Therapie. Das mittlere Alter einer ersten Episode der majoren Depression liegt zwischen dem 26. und 31. Lebensjahr (Kessler <i>et al</i>, 2010), wobei der Krankheitsverlauf einer majoren Depression sich individuell sehr unterschiedlich gestalten kann. Die Erkrankung verläuft häufig mit Rezidiven, die innerhalb eines Jahres bis 30 % betragen und mit der Dauer des Beobachtungszeitraums auf bis zu 70 bis 80 % ansteigen können (Paykel <i>et al</i>, 2005). Mit dem Alter steigt nicht nur die durchschnittliche Episodendauer an, sondern auch der Schweregrad und die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv nehmen zu (Solomon <i>et al</i>, 2000). Seit den 1960iger Jahren stehen neben psychotherapeutischen Methoden wirksame Medikamente zur Behandlung der Depression zur Verfügung. Die ältesten unter diesen Medikamenten sind die sogenann-</p>	

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten trizyklischen Antidepressiva (TZA), nicht selektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) und die Monoaminoxidase (MAO-Hemmer) basierend auf die Neurotransmitterhypothesen der Depression. Alle diese Substanzklassen weisen zahlreiche Nebenwirkungen auf. Dies war unter anderem der Grund, weshalb sogenannte selektive Antidepressiva entwickelt wurden, vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bzw. Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), sowie Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI).</p> <p>Während mit diesen neuen Substanzen keine signifikante Verbesserung der antidepressiven Wirksamkeit im Vergleich zu den älteren trizyklischen Substanzen erreicht werden konnte, waren sie hingegen deutlich weniger toxisch, vor allem im Hinblick auf die durch die anticholinerge Wirkung verursachten kardialen Effekte. Auch ist es mit den neueren Antidepressiva bislang nicht gelungen, eine Wirklatenz von ca. zwei bis drei Wochen zu verkürzen und auch die modernen SSRI und SNRI weisen relevante unerwünschte Nebenwirkungen auf, insbesondere Übelkeit, Gewichtszunahme und eine gestörte Sexualfunktion, was häufig die Adhärenz beeinträchtigt und zu Therapieabbrüchen führt. Studien in der Primärversorgung haben gezeigt, dass weniger als 50 % der depressiven Patienten ihre Medikamente länger als zwölf Wochen gemäß den Therapieempfehlungen einnehmen. Als Hauptursachen hierfür werden vorrangig intolerable Nebenwirkungen oder mangelnde Wirksamkeit angegeben.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.</p> <p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten ließen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Zusatznutzen von Vortioxetin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Die Fallberichte wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den letzten Jahren ist das Bewusstsein zu den schwerwiegenden Folgen und der unbefriedigenden Situation in der Behandlung von Depression gewachsen. Nicht nur Ärzte und Pflegepersonal, sondern auch Patienten selbst und ihre Angehörigen, sehen durchaus einen Bedarf in der Verbesserung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Antidepressiva. Dabei werden neben den subjektiv überaus wichtigen Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekten auch wissenschaftlich patientenrelevante Outcome-Maße wie Response, Remission, Angstreduktion genannt.</p> <p>Aber auch die Verbesserung kognitiver Defizite, die ihrerseits wiederum Einfluss haben auf die soziale Funktionsfähigkeit und auf eine wirksame Rezidivprophylaxe spielen eine bedeutsame Rolle.</p> <p>Obwohl weltweit mehr als 50 Substanzen zugelassen sind, die im Rahmen von nationalen oder überregionalen Zulassungsverfahren eine antidepressive Wirksamkeit nachgewiesen haben, wird das Ziel einer Vollremission $HAM-D_{24} \leq 7$ nach einem ersten Behandlungsversuch in ca. 30 bis 40 % der Fälle erreicht. Wegen der hohen Quote von Fällen, in denen ein erster medikamentöser Behandlungsversuch, z. B. mit monoaminergen Substanzen scheitert und ein Wechsel auf ein anderes Antidepressivum aus derselben Klasse überwiegend erfolglos bleibt, kommen verschiedene Switch- oder Augmentierungsstrategien in Betracht, die dann nochmals die Remissionsrate um 20 bis 30 % auf maximal 70 % erhöhen können. Die Tatsache, dass sowohl hochselektive</p>	

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>serotonerge und noradrenerge Antidepressiva, als auch dual wirksame Substanzen, bislang bei einem großen Teil der Betroffenen kein zufriedenstellendes Ansprechen (Response) oder die gewünschte nachhaltige Symptomsuppression (Remission) zur Folge haben, begründete das wissenschaftliche Interesse an sogenannten multimodalen Substanzen. Vor allem besteht die Anforderung, nicht nur die affektiven Symptome zu behandeln, sondern z. B. auch kognitive Dysfunktionen, deren Konsolidierung als eine wesentliche Voraussetzung für die volle funktionale Wiederherstellung angesehen wird.</p> <p>Für den in der klinischen Praxis tätigen Psychiater ist ein innovatives Antidepressivum dann attraktiv, wenn neben einer guten bis sehr guten Wirksamkeit im Hinblick auf die Grunderkrankung auch eine gute bis sehr gute Verträglichkeit festzustellen ist. Insbesondere im Hinblick auf Compliance/Adherence-relevante Ko-Faktoren in der Langzeittherapie (Rezidivprophylaxe) spielen sexuelle Nebenwirkungen und Gewichtsneutralität die größte Rolle. Daneben sind sicherheitsrelevante Aspekte, z. B. in Bezug auf die kardiale Funktion, bedeutsam.</p> <p>Obwohl Vortioxetin, das pharmakologisch als primär serotonerge Substanz mit einer Wiederaufnahmehemmung des Serotonintransporters und einer gleichzeitig an G-Protein-Rezeptoren, z. B. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₇ und 5-HT_{1D} und an Ionenkanalrezeptoren (z. B. 5HT₃-Rezeptor) agiert, werden serotonerge Nebenwirkungen wie Übelkeit (Nausea) oder Erbrechen in den vorliegenden Studien, aber auch in der klini-</p>	

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Praxis, in geringer Inzidenz festgestellt. Dies könnte u. a. mit den komplexen indirekten Effekten auf andere Neurotransmitter-Systeme zusammenhängen (u.a. Enhancement von Noradrenalin, Dopamin und Acetylcholin), weshalb Vortioxetin auch als „multimodales“ Antidepressivum in den aktuellen Vorschlag einer Neufassung des pharmakologischen Klassifikationssystems Eingang gefunden hat. Als besonders vorteilhaft, insbesondere für die Langzeitbehandlung, wird aufgrund der aktuellen Datenlage die geringe Inzidenz sexueller Nebenwirkungen und auch die weitgehend fehlende Gewichtszunahme angesehen.</p> <p>Im Hinblick auf das Verträglichkeitsprofil erscheint es zweckmäßig, die Möglichkeit der Einnahme durch Tropfen in Erwägung zu ziehen, womit eine bessere Dosierung möglich ist. Darüber hinaus sollte trotz der bisher erfolgten Empfehlungen nicht nur bei älteren Patienten, sondern auch bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, hinsichtlich der Serotonin-vermittelten möglichen Nebenwirkung (Nausea, Erbrechen) von der Möglichkeit einer Eindosierung mit 5 mg für die ersten Tage Gebrauch gemacht werden, um dann eine sukzessive Aufdosierung bis max. 20 mg nebenwirkungslimitiert zu gestalten.</p>	

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kasuistik 1: Herr S. J., geb. 1961</p> <p>Es handelt sich um einen 54-jährigen, geschiedenen, in Lebensgemeinschaft lebenden, frühpensionierten Kriminalhauptkommissar, bei dem sich im Jahr 1999 nach Trennung von der Ehefrau eine depressive Erkrankung (majore Depression, ICD 10, F32.2) erstmals manifestierte. Der Patient befand sich deswegen kurzzeitig in stationärer Behandlung zur Krisenintervention, danach folgten mehrjährige ambulante nervenärztliche und psychotherapeutische Behandlungen. Während sich zunächst noch ein phasenhafter Verlauf mit ca. zwei bis drei Phasen in den Jahren 2000 bis 2008 darstellten, chronifizierte die Störung danach zunehmend mit einer anhaltenden Arbeitsunfähigkeit ab 2008 und konsekutiver Pensionierung. Problematisch war ein sekundärer Alkoholmissbrauch mit wiederholten kurzen, aber schweren, Alkoholexzessen, die als Ausdruck einer „Selbstbehandlung“ der affektiven Störung zu werten waren. Vielfache Behandlungsversuche mit SSRI, SNRI, NaSSa, einem Melatonin-Modulator (Agomelatin) waren mehr oder weniger erfolgreich, führten aber zu sehr unterschiedlichen unerwünschten Nebenwirkungen (insbesondere Libidoverlust, Erektions- Ejakulationsstörungen, Alpträumen, Agitiertheit). Ab 2009 kam es zu einer weiteren Chronifizierung mit erheblicher Akzentuierung der Alkoholproblematik, was wiederum dauerhafte und anhaltende Depressionen, teilweise mit bis zu sechsmonatiger Dauer, zur Folge hatten. Von 2011 bis 2014 fand sich eine zufriedenstellende affektive Situation unter einer subjektiv gerade noch verträglichen Kombinationsbehandlung mit Trazodon,</p>	<p>Die Fallberichte wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Quetiapin und Bupropion. Ab Mai 2014 fand bis dato eine Behandlung mit Vortioxetin (10 bis 20 mg) statt, die nunmehr retrospektiv seit über einem Jahr zu einem sehr guten subjektiven und objektiven Behandlungsergebnis geführt hat. Der Patient zeigt sich seither affektiv stabil, es fanden sich sehr geringe affektive Symptome (geringes Morgentief, gelegentliche Antriebsminderung, gelegentliche Durchschlafstörungen). Im Hinblick auf die subjektive Verträglichkeit wurde von dem Patienten vor allem betont, dass er im Vergleich zu jeder Vorbehandlung, die mit sexuellen Funktionsstörungen einhergegangen waren, unter der Behandlung mit Vortioxetin diesbezüglich so gut wie keine Beeinträchtigungen erleben musste. Zwar sei die Libido sehr variabel, es hätten sich aber keine Potenzstörungen (Erektions-/Ejakulationsstörungen) mehr eingestellt. Als weiteres Merkmal einer erfolgreichen Behandlung wird auch die Stabilität im Hinblick auf die vormals schweren Alkoholexzeesse gesehen, der Patient ist seither abstinent.</p> <p>Kasuistik: Frau H. S., geb. 1974</p> <p>Es handelt sich um eine 41-jährige, in Trennung lebende Grundschullehrerin, Mutter von zwei Kindern, bei der sich im Jahr 2013 im Rahmen eines sich anbahnenden Partnerschaftskonflikts eine depressive Störung erstmanifestierte. Die Patientin wies beim Erstkontakt ausgeprägte Insuffizienz- und Schuldgefühle auf, sie zeigte neben der affektiven Niedergestimmtheit, Antriebslosigkeit, eine ausgeprägte Anhedonie und auch kognitive Defizite, die zu einer dauerhaften Arbeitsunfähigkeit für ihre Tätigkeit als Lehrerin im Schuldienst führte. Eine pharmakologische</p>	

Stellungnehmer: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Messer, Dr. med. Florian Müller-Siecheneder

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung zunächst mit einem SSRI (Escitalopram bis 20 mg täglich) führte zu einem ausgeprägten Libidoverlust und Orgasmusstörungen, was zum Absetzen des Medikaments führte. Obwohl die dann über zwei Jahre durchgeführte ambulante Psychotherapie (Verhaltenstherapie) zu einer Entaktualisierung der Konfliktsituation beitrug, schließlich sich auch das Paar einvernehmlich trennte, blieb ein ängstlich-depressives Syndrom dauerhaft bestehen, was weiterhin psychopharmakologischer Behandlung bedurfte. Weitere Behandlungsversuche, unter anderem mit Agomelatin, Sertralin und kurzzeitig Venlafaxin, führten jeweils wiederum – auch nachdem die Patientin eine neue Partnerschaft etablieren konnte – zu sexuellen Funktionsstörungen. Ab Juli 2014 wurde die Patientin mit Vortioxetin, anfangs 5 mg, dann 10 mg, behandelt, was nach etwa sechs Wochen zu einer deutlichen Stimmungsaufhellung beitrug. Im Hinblick auf die sexuellen Funktionsstörungen und auch eine frühere Gewichtszunahme von ca. 7 kg beschrieb die Patientin eine „Medikamentenneutralität“, womit gemeint ist, dass sie im Vergleich zur Vorbehandlung deutlich weniger nachteilige Effekte verspürte. In der weiteren Behandlung konsolidierte sich der psychische Befund dahingehend, dass eine affektive Aufhellung erfolgte, sich der Antrieb verbesserte und sich insbesondere auch die als subjektiv sehr belastend empfundenen Insuffizienz- und Schuldgefühle nahezu vollständig remittierten. Die subjektive Verträglichkeit im Hinblick auf die sexuellen Funktionsstörungen und die Gewichtsneutralität trug maßgeblich dazu bei, dass die Patientin ca. seit Mai 2015 wieder eine neue Partnerschaft eingehen konnte.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. **Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., et al (2013)** [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz., **56**, 733-739.
2. **Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., et al (2015)** Twelve-months prevalence of mental disorders in the German Health Interview and Examination Survey for Adults - Mental Health Module (DEGS1-MH): a methodological addendum and correction. Int.J.Methods Psychiatr.Res..
3. **Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., et al (2010)** Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress.Anxiety.*, **27**, 351-364.
4. **Paykel, E. S., Brugha, T., and Fryers, T. (2005)** Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, **15**, 411-423.
5. **Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., et al (2000)** Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am.J.Psychiatry*, **157**, 229-233.
6. **Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., et al (2011)** The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, **21**, 655-679.

7.11 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Möller und Hr. Prof. Dr. Laux

Datum	21. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof.Dr.Dres.Hans-Jürgen Möller und Prof.Dr.Gerd Laux Institut für Evidenzbasierte Psychopharmakotherapie (IEP) der Deutschen Elite Akademie (DEA), Friedrich-Herschel- Str.2, 81679 München

Das negative Ergebnis der durch das IQWiG durchgeführten Vortioxetin Nutzenbewertung veranlaßt uns als Leiter des IEP der DEA zur folgenden Stellungnahme, die aus der Sorge erfolgt, eine Aberkennung des Zusatznutzens durch den G-BA könnte dazu führen, dass die Firma Lundbeck das neue und pharmakologisch neuartige Antidepressivum aus ökonomischen Gründen nicht dauerhaft auf dem deutschen Markt einführt (Möller 2015). Angesichts der bestehenden Verbesserungsbedürfnisse in der medikamentösen Therapie der Depression (höhere Remissionsraten, bessere Verträglichkeit, Besserung von speziellen Teilsymptomen wie kognitive Störungen, Laux u. Goemann 2014) wäre dies ein erheblicher Verlust, da die vorliegenden Studienergebnisse und die ersten durch uns gemachten und von anderen kompetenten klinischen Kollegen berichteten Erfahrungen mit dieser Substanz positiv sind und obendre seit mehreren Jahren kein neues Antidepressivum mehr in Deutschland eingeführt wurde. Eine moderne Antidepressiva-Therapie sollte individualisiert nach differenzierten Depressions-Subtypen mit pharmakodynamisch Wirkungsspektrum-differenten Substanzen erfolgen (Baghai et al. 2012). Auch angesichts der insgesamt kritischen Situation, in der sich die Entwicklung von Psychopharmaka weltweit seit mehr als 10 Jahren befindet - was zu einem zunehmenden Rückzug der Konzerne aus diesem ökonomisch risikoreichen Forschungsfeld geführt hat - hätte eine Mißerfolgsgeschichte von Vortioxetin nicht nur für die Firma Lundbeck, sondern für das gesamte Forschungs- und Entwicklungsgebiet und somit für andere Psychopharmaka-Konzerne eine deletäre Signalwirkung.

Dies alles sollte bei der Entscheidung des G-BA berücksichtigt werden

Es sollte auch bedacht werden, dass in der Geschichte der Psychopharmakotherapie der Vorteil (Zusatznutzen) eines Medikaments niemals bei Zulassung erkannt wurde, sondern erst in der klinischen Anwendung. Musterbeispiele dafür sind die Antipsychotika Clozapin und Quetiapin. Bei der Zulassung von Clozapin war zwar bekannt, dass es - im Gegensatz zu den anderen damals verfügbaren Antipsychotika - keine extrapyramidal-motorischen Wirkungen verursacht, die besondere Wirksamkeit bei therapieresistenter psychotischer Symptomatik und bei Negativsymptomatik wurde aber erst im Laufe der klinischen Erfahrung und weiterer gezielter Evaluationsstudien erkannt. Quetiapin kam als relativ schwach wirksames Antipsychotikum auf den Markt und kein Experte hätte ihm große Zukunftschancen prognostiziert. Es wurde dann aber basierend auf klinischer Erfahrung in weiteren Indikationen geprüft und evaluiert und ist heute in internationalen Guidelines erste Wahl zur Behandlung bipolarer Depressionen sowie zugelassen zur Add-on- Behandlung bei Patienten mit depressiver Episode (unipolarer Depression), die nicht genügend auf eine Antidepressiva-Behandlung angesprochen haben (Grunze et al. 2010, 2013, Bauer et al. 2009, 2013, Sanford 2011).

Auch den selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRIs) hat man in Deutschland zunächst keinen Vorteil (Zusatznutzen) zugeschrieben, im Gegenteil, ihr Nutzen wurde u.a. im Deutschen Ärzteblatt und vom damaligen Vorsitzenden der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft intensiv in Frage gestellt und der Vorteil der damals als Standardmedikation der Depression üblichen trizyklischen Antidepressiva (TZA) betont. Nach langer klinischer Erfahrung sind heute die SSRIs die Standardmedikation zur Behandlung der Depression (und

der meisten Angsterkrankungen!) und werden sogar als ZVT im Vortioxetin-AMNOG-Verfahren angesehen. Für diese Bewertung spielten nicht so sehr Wirksamkeitsaspekte, sondern vor allem Verträglichkeitsaspekte und pragmatische Aspekte (z.B. einfachere Dosierung) in der breiten klinischen Anwendung eine Rolle. Diese Vorteile waren im Prinzip schon aus den Zulassungsdaten erkennbar, wurden aber zunächst überkritisch hinterfragt, als wenig relevant angesehen oder konstatiert es seien umfangreiche Erfahrungen im klinischen Alltag abzuwarten. Diese innovationsfeindliche Einstellung hat bis heute dazu geführt, dass in Deutschland im internationalen Vergleich immer noch die meisten älteren trizyklischen Antidepressiva verordnet werden – entgegen Leitlinien-Empfehlungen und z.B. der PRISCUS-Liste (Holt et al. 2010, Bauer et al. 2013).

Fazit:

Die Vorteile/ der Zusatznutzen eines neuen Psychopharmakons lässt sich bei Zulassung oder kurz nach Zulassung allenfalls in einigen Aspekten erfassen. Erst eine breite klinische Anwendung lässt das Profil und die Potenzen eines neuen Medikaments in vollem Umfang erkennen. Durch eine zu frühe negative Bewertung des Zusatznutzens wird einem neuen Medikament die Chance einer positiven Entwicklung im Rahmen des klinischen Erfahrungsprozesses genommen und damit ein wichtiges Medikament der Allgemeinheit nicht zugänglich gemacht.

Deshalb sollte der G-BA die Beschränktheit der Evidenz bei der frühen Nutzen-Bewertung sehen (Wörmann 2015) und im Zweifelsfall, trotz aller Bedenken hinsichtlich des Beweises eines Zusatznutzens, dem neuen Psychopharmakon ein Chance geben, seine innovative Potenz in der Alltagsanwendung unter Beweis zu stellen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller und Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bewertung kompetent, aber zu formalistisch, biometrisch-statistisch, fern von klinisch relevanten Aspekten und Denkweisen	
IQWiG Bewertung im Detail zu sehr im Sinne der Bevorzugung eines einzigen Lösungsansatzes und eines Ja/Nein-Denkens, und nicht im Sinne der Methodenvielfalt und eines argumentativen Diskurses	
<p>Die vorgelegte Bewertung des von der Fa. Lundbeck erarbeiteten Vortioxetin-Dossiers durch das IQWiG ist in seiner Methodik und inhaltlichen Detailarbeit bemerkenswert gründlich und weitgehend kompetent. Gleichzeitig wirkt die Bewertung aus Sicht von klinisch-psychopharmakologisch erfahrenen Psychiatern, wie wir es sind, eigenartig formalistisch, „blutleer“, jenseits allen klinischen Denkens. Insbesondere stört dass die Negativbewertungen als absolut dargestellt werden (mit der einschränkenden Feststellung, dass der G-BA das abschließenden Urteil fällt), ohne den pharmazeutischen Unternehmer durch kommunikative Interaktion anzuregen, ergänzende Daten oder Auswertungen nachzureichen - was in vielen Fällen möglich wäre - oder wenigstens Unklarheiten in der Vorgehensweise und Argumentation aufzuklären. Es gibt ja häufig in der Wissenschaft nicht nur die Ja/Nein-Entscheidung, sondern auch etwas dazwischen.</p> <p>Wenn z..B IQWiG die Studienselektion für den indirekten Vergleich von Vortioxetin mit Citalopram grundsätzlich zurückweist, wäre durchaus die Möglichkeit auch die ohne Studienselektion durchgeführten Analysen zu betrachten und man würde zu ähnlichen Ergebnissen kommen wie bei der kritisierten Analyse der zur Umgehung der Heterogenitäts-Problematik selektierten Studien. Auch könnte Lundbeck in ergänzen-</p>	<p>Das IQWiG wurde mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten ergänzenden Auswertungen des indirekten Vergleichs beauftragt.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller und Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Analysen der IQWiG Position folgen, dass man hinsichtlich der Citalopram-Studien auf eine analog zu der Selektion der Vortioxetin-Studien durchgeführte Selektion verzichten kann. Hätte der pharmazeutische Unternehmer von vornherein dieses Vorgehen gewählt, wäre ihm allerdings wahrscheinlich der Vorwurf der Ungleichbehandlung der beiden Datenpools gemacht worden. Die ganze Situation erinnert ein bisschen an den berühmten Wettlauf zwischen Hase und Igel oder - wissenschaftstheoretisch gesprochen - es gibt zur Lösung der Problematik der Heterogenität nicht nur einen Ansatz, sondern mehrere rational sinnvolle, aber jeweils mit methodischen /erkenntnistheoretischen Limitierungen verbundenen Lösungsansätze, deren Ergebnisse argumentativ abgewogen werden müssen. Es handelt sich schlußendlich nicht um eine Ja/Nein- Antwort im Sinne eines empirischen Verifikations-/Falsifikations-Prozesses, sondern um einen argumentativen wissenschaftlichen Diskurs. Bei dem 1. Lösungsversuch unter Einbeziehung aller Studien limitiert die ausgeprägte Heterogenität. Bei dem 2. Lösungsversuch (von Lundbeck vorgelegt) limitiert die Begrenzung der Zahl der einbezogenen Studien und die (aus Sicht von IQWiG zurecht hinterfragte) analog zu den Vortioxetin-Studien durchgeführte Selektion der Citalopram Studien (die nach Auffassung des IQWiG im Gegensatz zu den Vortioxetin Studien eine solche nicht nötig hätte, da keine ausgeprägte Heterogenität vorhanden ist). Bei dem 3. Lösungsversuch - von IQWiG als angemessener angesehener Ansatz – der Studienselektion unter Heterogenitätsaspekten nur bei den Citalopramstudien - limitiert die Ungleichbehandlung der Vortioxetin-Studien und der Citalopramstudien. Würden alle Analyse-Ergebnisse in die gleiche Richtung zeigen, wäre im Sinne des argumentativen Diskurses eine starke Plausibilität des Gesamtergebnisses anzunehmen. Der auf diese Weise belegte Zusatznutzen müsste dann im Rahmen weiterer klinischer Erfahrung untermauert werden.</p>	<p>Weitere Analysen wurden zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat für die Endpunkte Ansprechen und Remission durchgeführt, außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ vorgelegt. Diese Analysen basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit ungeeigneten Studienpool wie die Analysen im Dossier.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller und Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.5,S.15ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Der indirekte Vergleich von Ergebnissen der Vortioxetin Studien mit den Ergebnissen der Citalopram Studien ist u.a. wegen der Heterogenitätsproblematik erschwert. Die Heterogenitätsproblematik zwischen Antidepressiva-Studien aus den USA und Europa ist beachtlich und muss im Rahmen des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin- und Citalopram-Studien berücksichtigt werden. Wegen der zugrunde liegenden Komplexität kann dies nur approximativ erfolgen, wobei jeder der Lösungsansätze seine methodischen Limitationen hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Den von der Fa.Lundbeck eingeschlagenen Analyseweg trotz methodischer Bedenken als e i n e Möglichkeit akzeptieren, andere Lösungsansätze (u.a. den von IQWiG vorgeschlagenen), die ebenfalls methodische Limitationen haben, ergänzend in die Betrachtung einbeziehen.</p>	<p>Die vom Unternehmer vorgenommene Selektion der Studien führte insgesamt dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller und Hr. Prof. Dr. Gerd Laux

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4,S. 25	<p>Anmerkung:</p> <p>Die formalistische Festlegung auf Citalopram als ZVT lässt keine Chance, Agomelatin unter einem bestimmten Behandlungs-Aspekt (Switch-Vorgehen) als weitere ZVT mit Vortioxetin zu vergleichen und führt damit zur Einengung der Erkenntnisbasis.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der unter verschiedenen Aspekten wichtigen Agomelatin-Vortioxetin-Vergleichsstudie zumindest inhaltlich berücksichtigen, auch wenn Agomelatin nicht als ZVT akzeptiert wird</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p> <p>Die Daten zum Vergleich gegen Agomelatin als alternative Vergleichstherapie werden bei der Bewertung Vortioxetin aus oben genannten Gründen nicht berücksichtigt.</p>

	<p>Anmerkung:</p> <p>Bedingt durch das formalistische Vorgehen ,das nur den Vergleich mit der ZVT Citalopram zulässt, wird der möglicherweise wichtigste innovative Aspekt von Vortioxetin - die Wirksamkeit bei kognitiven Störungen im Rahmen der Depression - von der Bewertung ausgeschlossen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die positiven Ergebnisse der beiden Plazebo-kontrollierten Studien, bei denen Kognition primäres Wirksamkeitskriterium war, müssen berücksichtigt werden, obwohl es keine analogen Vergleichsdaten für die ZVT Citalopram gibt.</p>	<p>Zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ legt der pharmazeutische Unternehmer Daten im indirekten Vergleich vor, der jedoch aus den oben dargestellten Gründen nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Da keine weiteren Vergleiche vorgelegt wurden, kann dieser Endpunkt nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die EMA hat die Anerkennung einer von der antidepressiven Wirkung unabhängigen Wirksamkeit von Vortioxetin auf die Kognition im Bewertungsverfahren abgelehnt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Bedingt durch das formalistische Vorgehen, werden wichtige Verträglichkeitsvorteile (u.a. keine QTc-Problematik, weniger sexuelle Störungen) nicht ausreichend berücksichtigt, obwohl sie von hoher klinischer Relevanz sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung dieser Vorteile wie sie sich auf Basis der jeweiligen Fachinformation ergeben.</p>	<p>Für die Gruppe der Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder bei Anwendung von QT-verlängernden Arzneimitteln liegt gemäß der Fachinformation der SSRI Citalopram und Escitalopram eine Gegenanzeige vor. In den Fachinformationen zu Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin werden Verlängerungen des QT-Intervalls als Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen mit unterschiedlicher Häufigkeit thematisiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat allerdings im vorgelegten indirekten Vergleich diese Nebenwirkung nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.</p> <p>Die Studie LuAA21004_318 zeigt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion. Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die mittlere Ände-</p>

		<p>rung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48–4,02], p = 0,013). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges' g lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05–0,48], p = 0,016). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37; 95 %-KI [0,93–2,03]; p = 0,112) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von ≥ 3 Punkten aufwiesen (OR 1,50; 95 %-KI [0,99–2,29]; p = 0,057) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
--	--	--

<p>S.4,S. 24ff,S. 26</p>	<p>Anmerkung: Die Indikation und Anwendung der psychotherapeutischen Behandlung in der Therapie der schweren Depression wird durch oberflächliche Auslegung der Nationalen Versorgungsleitlinie Depression und durch Unkenntnis der Versorgungsrealität überschätzt mit der Konsequenz der dbzgl Einengung der Indikation von Vortioxetin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Den Aspekt der Psychotherapie ganz weglassen, da er weder in der Zulassung/Fachinformation von Vortioxetin noch von Citalopram eine Rolle spielt und da die von IWQiG vorgetragene Sichtweise nicht leitlinienkonform ist und nicht der Versorgungsrealität entspricht.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus der Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.</p> <p>In Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, klinischen Faktoren sowie der Patientenpräferenz finden zur Behandlung mittelgradiger depressiver Episoden psychotherapeutische Maßnahmen oder eine medikamentöse Therapie sowie – zur Behandlung schwerer Episoden – eine Kombination von Arzneimittel- und Psychotherapie Anwendung.</p> <p>Im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung sind psychotherapeutische Maßnahmen entsprechend der Psychotherapierichtlinie</p>
--------------------------	--	--

		<p>erstattungsfähig. Bei mittelschweren depressiven Episoden soll diese den Patienten im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung als alternative Behandlungsform neben der medikamentösen Therapie angeboten werden. Die verschiedenen Methoden der Psychotherapie werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung des Krankheitsbildes individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter, sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan mit oder ohne Kombination einer medikamentösen Therapie zur Anwendung kommen kann. Bei der Behandlung schwerer Episoden erfolgt eine kombinierte Behandlung aus Arzneimittel- und Psychotherapie.</p>
--	--	--

Zum Problem des indirekten Vergleichs der Vortioxetin- und Citalopram-Studien sowie das Problem der Studien-Heterogenität und entsprechende Lösungsmöglichkeiten

Der indirekte Vergleich zwischen den Ergebnissen der Vortioxetin-Studien und den Ergebnissen der Citalopram-Studien ist u.a. wegen der Studienheterogenität erschwert. Die Heterogenität zwischen Studien aus den USA und aus Europa findet zunehmend Beachtung. Sie betrifft Antidepressiva-Studien, aber auch Studien zur Schizophrenie und zur Manie. Die Studien-Heterogenität ist möglicherweise eine Erklärung dafür, dass z.B. Antidepressiva-Studien in den USA zunehmend eine hohe Quote von negativen Studien oder „failed studies“ (weder das zu prüfende neue Antidepressivum noch das Standard-Antidepressivum unterscheiden sich von Plazebo) aufweisen, während in anderen Regionen der Welt - neben Europa insbesondere auch Südamerika - die Wahrscheinlichkeit eine Differenzierung der Wirksamkeit von Verum und Plazebo zu erreichen wesentlich höher ist. Das Heterogenitätsproblem ist komplex und durch mehrere Faktoren bedingt: u.a. Unterschiede in der Versorgungssituation, Unterschiede in der Rekrutierung der Patienten, Unterschiede in der Patientenselektion, Unterschiede in verschiedenen Patientencharakteristika (Möller 2014a) Der Vergleich der Ergebnisse der Vortioxetin-Studien aus den USA und aus Europa weist auf eine erhebliche Heterogenität hin, die in einer sinnvollen Weise reduziert werden muss, um den indirekten Vergleiche der Studiendaten von Vortioxetin mit Citalopram in adäquater Weise durchführen zu können. Aus pragmatischen Gründen hat die Fa.Lundbeck dabei eine approximative, vereinfachende Lösung dieser komplexen Problematik im Sinne eines Regionalitätsfaktors als Indikator für die zugrundeliegende komplexe Heterogenität zugrunde gelegt. Dies wird von IQWiG als zu pauschal kritisiert. Sicherlich könnte durch ergänzende Analysen dieser Kritik entsprochen werden. Auch die Studienselektion zur Lösung der Heterogenitätsproblematik wird von IQWiG kritisiert. Wie im Rahmen der allgemeinen Ausführungen dargelegt, kann es hier aber nicht nur einen Lösungsansatz geben - auch nicht nur den von IQWiG vorgeschlagenen - , sondern es sollten verschiedene Ansätze - die jeweils methodische Limitationen aufweisen - in ihrer Aussage verglichen und sofern die Ergebnisse kongruent sind als plausibles Gesamtergebnis akzeptiert werden.

Ergebnis nach Prüfung (G-BA): siehe oben S. 230

Zur Relevanz der Agomelatin-Vortioxetin-Vergleichsstudie („Switch-Ansatz“)

Die Agomelatin-Vortioxetin Vergleichsstudie ist eine wichtige Studie im Rahmen der Datenbasis zu Vortioxetin, da methodisch auf hohem Niveau (randomisiert, doppelblind) und da sie inhaltlich einen besonderen Aspekt repräsentiert: die direkte Umstellung von einer Antidepressiva-Vorbehandlung mit unbefriedigendem Ergebnis (Hägström et al. 2013). Dieser „Switch-Ansatz“ ist klinisch von hoher Relevanz, da im klinischen Alltag häufig die Situation eines unbefriedigenden Therapie-Ergebnisse auftritt und der Arzt dann Leitlinien konform u.a. ein Antidepressivum mit einem anderen pharmakologischen Wirkungsschwerpunkt einsetzt, eine Kondition , die sowohl für Agomelatin wie auch für Vortioxetin gegeben ist, da SSRIs die übliche Vorbehandlung darstellen. Auch wenn Vortioxetin bisher für diesen Switch- Ansatz bei unbefriedigendem Therapieansprechen auf die Vorbehandlung keine spezielle Indikation hat, bietet es sich jedoch von seinem komplexen pharmakologischen Wirkmechanismus als ein Antidepressivum für diese Strategie an und die Ergebnisse aus der Agomelatin-Vergleichsstudie zeigen ein dbzgl Potential auf, was weiter evaluiert werden sollte. Es sei daran erinnert , dass Quetiapin - allerdings im Sinne eines add-on Ansatzes - eine Indikation für die Behandlung von depressiven Patienten mit unbefriedigendem Therapie-Ergebnis nach 2-4 Wochen Antidepressiva-Vorbehandlung hat. Dies weist auf die klinische Relevanz der Alternativstrategien (Switch oder add-on) für Patienten mit unbefriedigendem Therapie-Ergebnis nach relativ kurzer Antidepressiva-Behandlung hin. Diese Relevanz wird noch erhärtet durch eine Reihe von Studien die zeigen, dass Patienten mit einer ungenügenden Response nach 2 Wochen Antidepressiva-Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit auch im weiteren Verlauf auf das bisher eingesetzte Antidepressivum nicht ansprechen werden (Szegeedi et al.2009). Die wichtigen Ergebnisse der Agomelatin-Vortioxetin- Vergleichsstudie sollten deshalb Beachtung finden. Die Tatsache , dass es für die ZVT Citalopram keine analoge Studie gibt, darf nicht dazu führen, dass dieser klinisch wichtige Aspekt unbeachtet bleibt.

Ergebnis nach Prüfung (G-BA): siehe oben S. 231

Wirksamkeit von Vortioxetin bei kognitiven Störungen im Rahmen der Depression

In zwei doppelblinden Plazebo kontrollierten Studien, bei denen Kognition der primäre Wirksamkeitsparameter war ,wurde gezeigt, dass Vortioxetin kognitive Störungen im Rahmen der Depression statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert (Raskin et al.2007, McIntyre et al. 2014). Dieser konfirmatorische Nachweis ist m.E. bisher einzigartig in der Antidepressiva-Therapie. Da kognitive Störungen im Rahmen der Depression nach klinischer Erfahrung von großer Relevanz für die Alltagsbewältigung , z.B. im Berufsleben, sind, ist die Reduktion dieser Symptomatik von großer Wichtigkeit. In der bisherigen Antidepressiva-Entwicklung wurde dem Aspekt der positiven Beeinflussung kognitiver Störungen keine ausreichende Beachtung gewidmet. Vortioxetin scheint hier aufgrund seines komplexen pharmakologischen Wirkungsmechanismus zu neuen Ufern zu führen. Die Tatsache, dass es für die ZVT Citalopram keine analogen Daten gibt, darf nicht dazu führen , dass diese wichtige zukunftsweisende Perspektive von Vortioxetin unberücksichtigt bleibt!

Ergebnis nach Prüfung (G-BA): siehe oben S. 232

Zur Indikation von Psychotherapie bei der Behandlung der schweren Depression und dbzgl. Versorgungsrealität

Von IQWiG wird eine Interpretation der Nationalen Versorgungsleitlinie Depression vorgetragen, die Psychotherapie als notwendiges Therapieangebot im Rahmen der Behandlung der schweren Depression in jedem Fall nahelegt. Zugegebenermaßen kann man, wenn man nur die Zusammenfassung der Leitlinie liest, zu dieser Sichtweise kommen. Liest man jedoch den Volltext, so wird deutlich (Möller 2014b), dass nicht gemeint ist, dass man in jedem Fall von Anfang an sowohl Psychotherapie wie auch Psychopharmakotherapie anbietet, sondern dass ein sequentieller Therapieprozess als Regelfall angesehen wird - allerdings mit der Maßgabe, dass bei Versagen eines Therapieansatzes der jeweils andere allein oder Kombination in Betracht zu ziehen / anzubieten ist. Da Leitlinien eher eine idealistische Orientierung geben, fehlen Ausführungen im Detail, wie im Rahmen der konkreten Versorgung vorzugehen ist. Insbesondere wird nicht differenziert zwischen verschiedenen Versorgungssituationen (z.B. ambulant vs stationär), verschiedenen Erstversorgungsstellen (z.B. ambulant tätiger Allgemein-Arzt/Psychiater, vs. ambulant tätiger Psychologe), Erstbehandlung vs Nachfolgebehandlung, Akutbehandlung vs. Behandlung von Chronizität/Therapieresistenz. All diese Detailspekte tragen zur Therapie-Entscheidung bei und eine Pauschalierung ist völlig undenkbar. Schaut man sich Versorgungsdaten an (Möller 2014b), insbesondere aus dem ambulanten Bereich, so wird deutlich, dass aus verschiedenen pragmatischen Gründen (u.a. zu geringe Zahl verfügbarer Psychotherapeuten, dies insbesondere in ländlichen Regionen, zu lange Dauer des Antragsverfahrens, zu lange Wartezeit bis zum ersten Termin u.a.) die Psychotherapie bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Depression insbesondere in der Anfangsphase der Behandlung einer akuten Depression unter Versorgungsaspekten prozentual nur eine sehr geringe Rolle spielt. Aus all diesen Überlegungen ist eine dbzgl Limitierung der Anwendung von Vortioxetin, wie von IQWiG vorgeschlagen, nicht sinnvoll. Obendrein ist sie nicht akzeptabel, da sie dem Zulassungstext nicht entspricht. Dies würde obendrein dazu führen, dass die wesentlich kostengünstigere Arzneimitteltherapie unnötigerweise durch die kostenaufwendigere Psychotherapie ersetzt würde.

Ergebnis nach Prüfung (G-BA): siehe oben S. 233 f.

Literaturverzeichnis

1. Bauer, M./Pfennig, A./Severus, E./Whybrow, P. C./Angst, J./Moeller, H. J./World Federation of Societies of Biological Psychiatry.Task Force on Unipolar Depressive Disorders (2013): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. In: The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bd. 14, H. 5, S. 334-385.
2. Moeller, H.-J. (2014): Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressiva-Studien. The problem of heterogeneity between antidepressant studies performed in the USA and outside the USA. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 5, S. 211-218.
3. Grunze, H./Vieta, E./Goodwin, G. M./Bowden, C./Licht, R. W./Moeller, H. J./Kasper, S./WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2013): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. In: The World Journal of Biological Psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bd. 14, H. 3, S. 154-219.
4. Raskin, J./Wiltse, C. G./Siegal, A./Sheikh, J./Xu, J./Dinkel, J. J./Rotz, B. T./Mohs, R. C. (2007): Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. In: American Journal of Psychiatry, Bd. 164, H. 6, S. 900-909.
5. Szegedi, A./Jansen, W. T./van Willigenburg, A. P./van der Meulen, E./Stassen, H. H./Thase, M. E. (2009): Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. In: The Journal of Clinical Psychiatry, Bd. 70, H. 3, S. 344-353.
6. Laux, G./Goemann, C. (2014): "Unmet needs" in der Antidepressiva-Therapie. Unmet needs in treatment with antidepressants. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 1, S. 7-11.
7. Sanford, M. (2011): Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. In: CNS Drugs, Bd. 25, H. 9, S. 803-813.
8. Moeller, H.-J. (2015): Zusatznutzenbewertung: Probleme für Entwicklung/Inverkehrbringen GKV-verschreibungsfähiger neuer Psychopharmaka. Assessment of added value: Problems for the development/market placement of new pharmaceuticals prescribable within the framework of the statutory health insurance system. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 22, H. 1, S. 59-64.
9. Woermann, B. (2015): Frühe Nutzenbewertung: Risiken und Nebenwirkungen. Early benefit assessment: Risks and side effects. In: Deutsches Ärzteblatt International, Bd. 112, H. 19, S. 858.
10. Holt, S./Schmiedl, S./Thurmann, P. A./Schmiedl, S./Holt, S./Thurmann, P. A. (2010): Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. In: Deutsches Ärzteblatt, Bd. 107, H. 31-32, S. 543-551.
11. McIntyre, R. S./Lophaven, S./Olsen, C. K. (2014): A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. In: The Inter-

national Journal of Neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), Bd. 17, H. 10, S. 1557-1567.

12. Haggstrom, L./Nielsen, R. Z./Danchenko, N./Poulsen, L. (2013): Studienbericht Studie 23. A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment.
13. Baghai, T. C./Blier, P./Baldwin, D. S./Bauer, M./Goodwin, G. M./Fountoulakis, K. N./Kasper, S./Leonard, B. E./Malt, U. F./Stein, D. J./Versiani, M./Möller, H. J. (2012): Executive summary of the report by the WPA section on pharmacopsychiatry on general and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders. In: European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Bd. 262, H. 1, S. 13-22.
14. Grunze, H./Vieta, E./Goodwin, G. M./Bowden, C./Licht, R. W./Möller, H. J./Kasper, S./WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2010): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. In: The World Journal of Biological Psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Bd. 11, H. 2, S. 81-109.
15. Moeller, H.-J. (2014): Realität der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung im Kontrast zur Nationalen Versorgungsleitlinie Depression. The recommendations for a broad use of psychotherapy in the National (German) Treatment Guideline are in contrast to the real care situation of depressed outpatients in Germany. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 21, H. 1, S. 12-20.

7.12 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Müller

Datum	29. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Goethe Universität Frankfurt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Walter E. Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die klinische Relevanz des Wirkungsmechanismus von Antidepressiva</p> <p>Die klinische Wirksamkeit der heute zur Verfügung stehenden Antidepressiva geht auf akute Eingriffe in die chemische Neurotransmission der ZNS zurück, wo die einzelnen Substanzen über unterschiedliche Targets akut angreifen, um dann in Veränderungen von Neuroplastizitätsmechanismen eine für die antidepressive Wirkung eher gemeinsame verzögerte Endstrecke zu besitzen. Die große Bedeutung des primären Wirkungsmechanismus liegt damit nicht so sehr in der antidepressiven Kernwirkung sondern in folgenden Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Die meisten Therapie-relevante Nebeneffekte (nicht UAW's) gehen auf diese akuten Mechanismen zurück wie sedierende, Schlaf-anstoßende, antinozizeptive und Kognitions-verbessernde Eigenschaften, die bei einigen Antidepressiva zusätzlich vorhanden sind.2) Die meisten UAW's der Antidepressive sind auch eine direkte und akute Konsequenz der primären Wirkungsmechanismen und treten daher mit großer Varianz unter den einzelnen Substanzen auf.3) Es ist klinischer Standard, dass bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit einem bestimmten Antidepressiva als nächste therapeutische Alternative eine Substanz mit unterschiedlichem primären Wirkungsmechanismus eingesetzt wird. Dies ist so weltweit in praktisch allen Leitlinien formuliert, obwohl dieses Vorgehen nicht ausreichend Evidenz-basiert ist <p>Aus diesen Gründen ist es sinnvoll und wünschenswert für eine den heutigen Standards entsprechende Therapie Substanzen mit unter-</p>	<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerO (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität). Eine alleinige Betrachtung des Wirkmechanismus ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Walter E. Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schiedlichem primären Wirkungsmechanismen zur Verfügung zu haben.</p> <p>Vortioxetin, ein neuartiger Wirkungsmechanismus</p> <p>Mit Vortioxetin steht eine solche Substanz seit einiger Zeit zur Verfügung. Nach einer von einer Internationalen Task-Force aufgestellten neuen Terminologie der Antidepressiva ist Vortioxetin eine multimodale Substanz, bei der unterschiedliche primäre Angriffspunkte (Rezeptoren und Transportermoleküle) zur verzögerten antidepressiven Wirkung beitragen. In Fall von Vortioxetin sind dies eine Hemmung des Serotonintransporters (SERT) und agonistische bzw. antagonistische Effekte an verschiedenen Serotoninrezeptoren, die synergistisch das spezifische Wirkprofil der Substanz im Hinblick auf die oben aufgeführten Punkte ausmachen, wobei die Substanz ein potenterer 5-HT₃ Antagonist als ein Antagonist vom SERT ist. Durch eine Hemmung von SERT und gleichzeitige Blockade besonders von 5-HT₃ Rezeptoren führt Vortioxetin zu einer deutlichen Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration, was bedeutet, dass die Serotoninerhöhung anders als bei SSRI über mehrere Mechanismen synergistisch bewirkt wird. Dies ist für die gute antidepressive Wirksamkeit verantwortlich, zu der aber auch die agonistischen Effekte an 5-HT_{1A} Rezeptoren beitragen. Daneben ist aber die 5-HT₃ Blockade für die im Vergleich zu anderen serotonergen Substanzen geringe Inzidenz an UAW's wie Insomnie, Somnolenz, Gewichtsänderungen und sexuelle Funktionsstörungen verantwortlich, aber auch dafür, dass Übelkeit als sehr empfindliche serotonerge UAW nur auf dem Ausmaß serotonerger Vergleichsubstanzen bleibt.</p> <p>Als Ergebnis bleibt eine sehr gute antidepressive Wirksamkeit bei moderatem UAW Spektrum. Der besonderen Vorteil der Substanz zeigt sich aber bei der sehr deutlichen Wirksamkeit auf kognitive Einschränkungen depressiver Patienten, die häufig über eine sonstige Remission der depressiven Symptomatik persistieren und auch eine von der De-</p>	<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerO (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität). Eine alleinige Betrachtung des Wirkmechanismus ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Walter E. Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pression abweichende neurobiologische Grundlage haben (Müller, 2015). Obwohl hier pathophysiologisch eher eine Serotoninverarmung vorliegt, ist die Wirksamkeit von anderen serotonergen Antidepressiva ungenügend, da verschiedene in die Kognition eingebundene Mechanismen durch Serotonin auch negativ beeinflusst werden können, so dass die von der Wirkung auf die Depressivität unabhängige Kognitionsverbesserung unter z.B. SSRI meist gering ist, da hier positive aber auch negative Effekte sich gegenseitig aufheben (Müller, 2015). Durch die gleichzeitige Blockade von 5-HT₃ und 5-HT₇ Rezeptoren filtert Vortioxetin aus der globalen Serotoninerhöhung die für die Kognition positiven Signale heraus, so dass die Substanz im Tiermodell und an depressiven Patienten eine nachhaltige Kognitionsverbesserung zeigt, die über die der hier in experimentellen und klinischen Versuchen eingesetzten Vergleichssubstanz Duloxetine deutlich hinausgeht.</p> <p>Die besondere Pharmakologie von Vortioxetin wurden von mir in einer vor wenigen Wochen publizierten Übersicht zusammengefasst (Müller, 2015)</p> <p>Die therapeutische Relevanz des besonderen Wirkungsmechanismus von Vortioxetin.</p> <p>Im Hinblick auf die zu Eingang ausgeführten Bedeutung der akuten Wirkungsmechanismen für die Wirksamkeit von Antidepressiva lässt sich daher folgendes festhalten:</p> <p>1) Durch die Kombination verschiedener Targets innerhalb der serotonergen Neurotransmission zeigt Vortioxetin bei sehr guter antidepressiver Wirksamkeit ein sehr günstiges Profil serotonerger UAW's. (Modul</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Walter E. Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1A, Dossier des pU)</p> <p>2) Als besonderer Vorteil sind die deutlichen Effekte auf kognitive Dysfunktionen depressiver Patienten zu erwähnen, die darauf zurückzuführen sind, dass negative serotonerge Effekte auf die Kognition durch das zusätzliche Rezeptorprofil weggefiltert werden, so dass die positiven Effekte zum tragen kommen (Modul 1A, Dossier des pU)</p> <p>3) Es ist zu erwarten dass die Substanz wegen ihres neuartigen Wirkungsmechanismus häufig noch eine gute antidepressive Wirksamkeit zeigt, wenn eine Vorbehandlung mit einem anderen Antidepressiva nicht ausreichend war. Dafür sprechen die langjährige internationale Erfahrung mit anderen Antidepressiva und die vom pU in Modul 1B vorgelegten Daten. Es soll noch einmal betont werden, dass es generell für diesen für die Therapie depressiver Patienten enorm wichtigen Bereich keine belastbaren evidenz-basierten Daten gibt und dass die Therapie daher <u>immer</u> von pharmakologischen Überlegungen und klinischer Erfahrung getragen wird.</p> <p>Vortioxetin stellt damit eine gut wirksame und sinnvolle Bereicherung der Palette an zur Verfügung stehender Antidepressiva dar. Die Tatsache, dass alle drei obigen Punkte in der Stellungnahme des IQWiG aus formalen Gründen praktisch nicht berücksichtigt wurden, bleibt unverständlich und ist dem Stand der internationalen wissenschaftlichen Erkenntnis nicht nachvollziehbar. Dies ist nicht im Einklang mit der Aufgabe unseres Versorgungssystems für den Patienten die best-mögliche Therapie sicher zu stellen.</p> <p>Literatur</p> <p>Müller, W.E. (2015) Antidepressiva und kognitive Dysfunktion, die Rolle von Vortioxetin. Psychopharmakotherapie 22, 177-188</p>	<p>Zusammenfassend liegen im Dossier anhand des indirekten Vergleiches sowie der direkt vergleichenden Studie keine verwertbaren Auswertungen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

7.13 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Otte

Datum	<<07.08.2015 >>
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Christian Otte

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Christian Otte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) legt offensichtlich andere Kriterien als der pharmazeutische Unternehmer zugrunde, um mit der Heterogenität der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Vortioxetin und Citalopram umzugehen. Das IQWiG akzeptiert insbesondere nicht die Fokussierung auf die europäischen Studien, bricht daher an dieser Stelle die Bewertung bereits ab und schreibt bezüglich der zu untersuchenden Endpunkte lediglich: „Da die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers zur Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar waren, wurde auf die Kommentierung der Endpunkte verzichtet.“ (IQWiG-Berichte – Nr. 317, Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, S. 28)</p> <p>An dieser Stelle soll nicht auf die unterschiedlichen Möglichkeiten eingegangen werden, mit Heterogenität in Meta-Analysen umzugehen, sondern es sollen insbesondere aus klinischer Sicht die etablierten Endpunkte „Response“ und „Remission“ im Vergleich Vortioxetin vs. Citalopram beurteilt werden. Das IQWiG stützt sich nämlich bei der Bewertung eines potentiellen Zusatznutzens ausschließlich auf standardisierte relative Effektstärken (Hedges g). In der klinischen Praxis jedoch spielen diese Effektstärken kaum eine Rolle und den meisten Ärzten sind diese Parameter eher fremd. Etabliert sind dagegen in Klinik und Wissenschaft die intuitiv leicht zugänglichen Begriffe „Remission“ (Score unterhalb eines definierten Schwellenwertes einer Depressionsskala entsprechend weitgehender Symptombefreiheit), „Response“ (Ansprechen, definiert als eine mindestens 50% Besserung vom Ausgangswert auf einer Depressionsskala) und Veränderungsscore (um wie viele Punkte verbessert sich jemand in einem bestimmten Zeitraum auf einer bestimmten Depressionsskala?).</p>	<p>Die Ausführungen zu den Endpunkten werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar sind.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Der Zusatznutzen wird festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO (<u>Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität</u>).</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Christian Otte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Parameter werden daher auch immer zugrunde gelegt, wenn es um die Wirksamkeit eines Antidepressivums z.B. im Vergleich zu Placebo geht (z.B. Meta-Analyse Kirsch et al. 2008 (1), Meta-Analyse Melander et al 2008 (2), Meta-Analyse Gartlehner et al 2011 (3)). Diese Parameter sollten daher auch im Vergleich zwischen Vortioxetin und Citalopram (vom IQWiG benannte Vergleichssubstanz) berücksichtigt werden.</p> <p>Die Ergebnisse für die mittelschwere bis schwere Depression belegen hier einen deutlichen, klinisch relevanten Nutzen des Vortioxetins im Vergleich zu Citalopram. Die entsprechenden Werte sind wie folgt:</p> <p>Remission (Wert < 10 in der Montgomery-Asberg-Depressionskala, MADRS): Relatives Risiko (RR) 1.84 (95% Konfidenzintervall 1.4 – 2.4)</p> <p>Response (50% Verbesserung im MASRS-Wert): Relatives Risiko (RR) 1.49 (95% KI 1.2 – 1.9)</p> <p>Mittlere Veränderung im MADRS-Wert: - 3.4 Punkte (95% KI – 5.2 - - 1.6)</p> <p>Diese Ergebnisse sind vor allem bemerkenswert, wenn man sie in den Kontext von Antidepressiva-Placebo-Vergleichen stellt bzw. sie mit anderen Studien vergleicht, in denen zwei aktive Substanzen miteinander verglichen wurden.</p> <p>So nahm die umstrittene, damals viel beachtete Meta-Analyse von Kirsch (1) Bezug auf ein damals vom englischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) arbiträr aufgestelltes Kriterium von 3 Punkten in der Hamilton-Depressionsskala (HDRS) als minimaler klinisch relevanter Unterschied. Dieses Kriterium von 3 Punkten Unterschied im HDRS zwischen Antidepressiva und Placebo wurde laut Meta-Analyse nur bei schweren depressiven Patienten mit einem HDRS score > 28</p>	<p>Das IQWiG wurde mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten ergänzenden Auswertungen des indirekten Vergleichs beauftragt.</p> <p>Die ergänzenden Unterlagen beinhalten Auswertungen der Endpunkte „Ansprechen“ und „Remission“ anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit $\geq 80\%$ Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substanzielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Christian Otte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erreicht. Umso bemerkenswerter ist es, dass hier Vortioxetin im Vergleich zu einer aktiven Vergleichssubstanz (Citalopram) eine Differenz von 3.4 Punkten im MADRS aufweist. Das heißt, hier wird das Kriterium der klinischen Relevanz selbst dann erfüllt, wenn man Bezug nimmt auf einen der schärfsten Kritiker der Wirksamkeit von Antidepressiva.</p> <p>In der Meta-Analyse von Melander et al (2) wurden alle Studien eingeschlossen, die bei der Europäischen Medicines Agency (EMA) zwischen 1984 und 2003 eingereicht wurden zur Zulassung von Antidepressiva. Zugrunde gelegt wurde das Kriterium der „response“. Es zeigte sich, dass 16% mehr Patienten unter Antidepressiva als unter Placebo respondierten. Auch hier belegen die odds ratios für Vortioxetin vs. Citalopram (Response: OR 1.49; Remission OR 1.84) eindeutig die klinische Relevanz des Unterschieds und zwar nicht zu Placebo, sondern im Vergleich zu einer aktiven Vergleichssubstanz.</p> <p>Ferner bezeichnet die European Medicines Agency (EMA) selbst in ihrem European Public Assessment Report (EPAR) eine Verum-Placebo Differenz von zwei Punkten im MADRS-Wert als klinisch relevant (EPAR report, Seite 102) (4). Insofern ist der Vorsprung von Vortioxetin gegenüber Citalopram von 3.4 MADRS-Punkten gemäß der EMA-Definition eindeutig als klinisch relevant zu betrachten.</p> <p>Wie ist schließlich die Evidenz hinsichtlich der Vergleiche zweier aktiver Substanzen? Auch hier liegt eine Meta-Analyse vor, die von der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality finanziert wurde (3). Diese Meta-Analyse schloss 234 Studien ein und schlussfolgerte, dass es keine Evidenz gibt, ein bestimmtes „second-generation“-Antidepressivum hinsichtlich der Wirksamkeit zu empfehlen, da es bei den zahlreichen Vergleichen nur zwei signifikante Unterschiede zwi-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Christian Otte

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen einzelnen Substanzen gab, die als klinisch nicht relevant erachtet wurden. Dies ist auch die derzeit herrschende Sichtweise im Feld, die sich unter anderem auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Depression (5) widerspiegelt, in der es wörtlich heißt: „ Eine Behandlung mit Antidepressiva ist insbesondere <i>bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden</i> indiziert. Dabei besitzen alle zugelassenen chemischen Antidepressiva bei ambulanter Anwendung eine vergleichbare antidepressive Wirksamkeit (...).“</p> <p>Dagegen ist insbesondere die odds ratio von 1.84 für den Unterschied Vortioxetin und Citalopram bezüglich der Remission als eindeutig klinisch relevanter Unterschied zu bezeichnen. Die Remission stellt nach wie vor das entscheidende Ziel in der Depressionsbehandlung dar, insbesondere um (frühe) Rückfälle zu vermeiden, die bei nicht-remittierten Patienten deutlich häufiger zu finden sind (6).</p> <p>Zusammenfassend sollte das IQWiG die klinisch und wissenschaftlich etablierten Wirksamkeitsparameter Response, Remission, und mittlere Veränderung bei der Nutzenbewertung mit hinzuziehen. Vortioxetin zeigt hier gegenüber der aktiven Vergleichssubstanz Citalopram in allen diesen Parametern einen Vorteil, der sonst in dieser Größenordnung – wenn überhaupt- bei Antidepressivum-Placebo-Vergleichen gefunden wird. An der klinischen Relevanz der Größe dieser Unterschiede gibt es – auch gemäß der europäischen Zulassungsbehörde EMA- keine Zweifel. Das IQWiG sollte daher die klinisch und wissenschaftlich etablierten Wirksamkeitsparameter Response und Remission, hinzuziehen, wenn die Frage nach dem Umgang mit der Heterogenität in der Meta-Analyse geklärt ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008;5(2):e45.
2. Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory Apologia -- A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *European Neuropsychopharmacology.* 2008;18(9):623.
3. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):772-85.
4. Agency EM. Vortioxetine, Assessment report for an initial marketing authorisation application. 2014. p. 102.
5. Harter M, Klesse C, Bermejo I, Bschor T, Gensichen J, Harfst T, et al. [Evidence-based therapy of depression: S3 guidelines on unipolar depression]. *Der Nervenarzt.* 2010;81(9):1049-68.
6. Zajecka JM. Residual symptoms and relapse: mood, cognitive symptoms, and sleep disturbances. *J Clin Psychiatry.* 2013;74 Suppl 2:9-13.

7.14 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Pogarell

Datum	20.08.2015
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht Nr. 317, Vortioxetin/Brintellix
Stellungnahme von	Prof. Dr. Oliver Pogarell, Klinik für Psychiatrie der Universität München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Oliver Pogarell

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zur Dossierbewertung A15/16, Version 1.0 vom 30.07.2015: Kritik am Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien, hier: Aspekte der regionalen Heterogenität</p> <p>[Vgl. Punkt 2.1, S. 5; Punkt 2.3.1.3, S. 16/17; Punkt 2.6.2.2, S. 31: <i>„Homogenität Der pU gab an, bei bedeutsamer Heterogenität in den paarweisen Meta-Analysen Studien, die diese verursachen, auszuschließen, um einen homogenen Studienpool zu erlangen. Wie in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1 und 4.3.2.1.3) des Dossiers ersichtlich, untersuchte der pU die Heterogenität der paarweisen Vergleiche des gesamten Studienpools lediglich anhand des Endpunkts Veränderung der depressiven Symptomatik. Aufgrund der dort beobachteten Heterogenität in den Studien mit Vortioxetin untersuchte der pU ausschließlich die Dosierung und die Regionalität der Studien als mögliche Faktoren, die die Heterogenität möglicherweise erklären können. Darauf basierend schränkte der pU den Studienpool für den indirekten Vergleich auf solche Studien ein, in die mindestens 80 % Europäer eingeschlossen wurden. Diesem Vorgehen wurde nicht zugestimmt (siehe Abschnitt 2.3.1.3).“</i>]</p> <p>Zusammenfassende Stellungnahme (s. detaillierte Ausführungen mit Literaturbezug [Referenzen 1 bis 19] unten):</p> <p>In der Literatur finden sich vielfältige Hinweise regionaler Einflüsse auf die Ergebnisse multizentrischer Studien; es werden intrinsische und extrinsische Faktoren unterschieden.</p> <p>Angesichts der Vielzahl möglicher Einflüsse ist ‚Heterogenität klinischer Studien‘ ein naheliegendes Phänomen, das vor dem Hintergrund der Literatur nachvollziehbar und gerade hinsichtlich der Unterschiede US-amerikanischer und europäischer Studienzentren wissenschaftlich begründet ist.</p> <p>Es ist in Metaanalysen eine umfassende Perspektive erforderlich, um dem Phänomen gerecht zu werden. Die verschiedenen Aspekte der regionalen Heterogenität lassen</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. Oliver Pogarell

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Zusammenschau der unten zitierten Referenzen keine direkten Rückschlüsse auf qualitative Unterschiede der einzelnen Studien bzw. Regionen zu, sind aber bei Metaanalysen und deren Interpretationen zu berücksichtigen. Dies gilt unabhängig davon, ob jeder einzelne Teilaspekt Unterschiede aufweist – es genügt die exemplarische Auswahl einzelner, besonders relevanter Faktoren, um den Studienpool entsprechend einzugrenzen. Insofern erscheint die Kritik des IQWiG am Vorgehen des pU nicht überzeugend.</p>	<p>ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.</p>
<p>Ausführliche Stellungnahme mit Literatur: Siehe unten.</p>	<p>Die Ausführungen zur Datenlage wurden zur Kenntnis genommen. Der pharmazeutische Unternehmer führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle des Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.</p>

Ausführliche Stellungnahme mit Literatur:

Regionale Heterogenität und deren Einfluss auf die Ergebnissicherheit klinischer Studien, systematischer Reviews und Metaanalysen

Hintergrund:

Die Ergebnisse der US-amerikanischen und europäischen klinischen Studien des Antidepressivums Vortioxetin zeigten bei metaanalytischer Betrachtung in den Homogenitätstests Hinweise auf eine auffallend hohe Heterogenität mit I^2 -Werten > 60 .

Da Heterogenität in der Regel multifaktoriell bedingt ist, ist eine Vielzahl von Einflussfaktoren zu prüfen. Es ist zu klären, inwieweit multizentrische klinische Studien in Regionen mit großen kulturellen Unterschieden vergleichbar sein können bzw. welche Maßnahmen getroffen werden sollten, um diese Unterschiede (im Vorfeld) zu minimieren bzw. vor Durchführung weiterer Analysen und Interpretationen plausibel zu erklären.

Bei der Bewertung der Heterogenität werden intrinsische (bezogen auf die individuellen Unterschiede der Studienteilnehmer) und extrinsische Faktoren (umwelt- und kulturspezifische Aspekte) unterschieden (s. Tabelle).

Beispiele intrinsischer Faktoren sind Alter, Geschlecht, Symptomatik, aber auch die regionenspezifische Herkunft der Probanden und genetische Einflussfaktoren, die wiederum Auswirkungen haben können auf Schweregrad der Störung, Dauer, Begleitsymptome sowie körperliche und psychische Faktoren, wie z.B. Körpergröße, Gewicht, Metabolismus, etc.

Extrinsische Faktoren umfassen Aspekte, die auf das biopsychosoziale Modell der Krankheitsentstehung auf Ebene der Umwelt und psychosozialen Einflussfaktoren einwirken können. Hierzu gehören z.B. Aspekte des Gesundheitssystems, wer finanziert medizinische Behandlungen, wie sind die speziellen Traditionen im Hinblick auf die Bewertung psychischer oder somatischer Störungen, wer stellt die Behandlungsindikationen, welche üblichen Therapien werden eingesetzt, welche psychosozialen Faktoren können kulturspezifische Unterschiede aufweisen.

Im Zusammenspiel können diese in- und extrinsischen Faktoren Auswirkungen auf die soziodemographische Zusammensetzung der Studienpopulation haben, aber auch auf die Rekrutierungsleistung in den verschiedenen Zentren, die Durchführung der Studie beeinflussen wie auch die Bewertung oder Bemessung der Studienendpunkte.

Die ‚transatlantische‘ Heterogenität ist seit längerem Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion und Forschung und es liegen mittlerweile mehrere publizierte Falldarstellungen und wissenschaftliche Analysen auf diesem Gebiet vor, die eine nähere Eingrenzung der ‚US – Europäischen Heterogenität‘ – wie auch im Falle von Vortioxetin – ermöglichen.

Die wissenschaftliche Literatur beschäftigt sich mit der Frage insbesondere in Anbetracht immer wieder festgestellter Unterschiede klinischer Studien in Europa und anderen Kulturkreisen, insbesondere den Vereinigten Staaten von Amerika. In jüngerer Zeit spielen aber auch osteuropäische und asiatische Regionen eine zunehmende Rolle, auch hier stellt sich die Frage nach regionenspezifischen Einflussfaktoren, die sich insgesamt auf die Studien und Datenlage auswirken können.

Tabelle: Intrinsische und extrinsische Einflussfaktoren auf regionale Heterogenität von Therapiestudien

Intrinsische Faktoren	Extrinsische Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> - soziodemographische Konstellation - genetische Faktoren - Abstammung <ul style="list-style-type: none"> - körperliche u. psychische Faktoren, wie z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Körpergröße, -gewicht - Body Mass Index (BMI) - metabolische Ausstattung (Genotyp) - Persönlichkeitstraits - Individueller Zugang zum Gesundheitssystem - Inanspruchnahmeverhalten (sofern kulturell bedingt) 	<ul style="list-style-type: none"> - soziokulturelle Einflussfaktoren - Organisation des Gesundheitssystems - übliche medizinische Praxis - Zugangswege zu medizinischer Versorgung - Rekrutierungstraditionen - übliche medizinische Vorbehandlung - medizin. Ausbildung des Studienpersonals - Rekrutierungsverhalten - Umgang mit Werbung und Freiwilligkeit

Die in der Tabelle genannten Faktoren können auf beiden Seiten der Studienplanung und Durchführung (probandenseitig sowie auf Seiten des Studienpersonals) zu erheblichen Auswirkungen führen sowohl auf die Zusammensetzung der Probanden, auf die korrekte Durchführung der Studie, wie auch auf die Outcome Faktoren.

Datenlage:

In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur wurden wiederholt Fälle beschrieben, in denen es zu erheblichen Verzerrungen der Studiendaten kam, die durch regionenspezifische Unterschiede begründet waren. Die meisten dieser Studien betreffen Differenzen zwischen Europa und Nordamerika, es liegen mittlerweile aber auch Hinweise auf vergleichbare Effekte in anderen Regionen (Osteuropa, Asien) vor.

Eine Auswahl verschiedener Untersuchungen auf diesem Gebiet und deren Ergebnisse werden kursorisch zusammengefasst:

➤ Allgemeine Untersuchungen der Gesundheitssysteme und der Durchführungspraxis klinischer Studien:

- Unterschiedlichen Gewichtungen des Gesundheitssystems in verschiedenen Regionen wurde von Bridges et al (Pharmaceutical Markets And Insurance Worldwide, Advances in Health Economics and Health Services Research, 2010, 22: 29-50) dargestellt.

Die Autoren zeigen, dass das US-amerikanische Gesundheitssystem bzw. die Gesundheitsausgaben teilweise weniger auf empirischer Evidenz bezüglich Effektivität begründet sind und dass bereits innerhalb der USA eine große Variabilität und Heterogenität bestehe. Auch diese grundlegenden Organisationsstrukturen seien bei der Bewertung multizentrischer, transnationaler / transatlantischer Studien zu berücksichtigen, da Unterschiede der Organisation des Gesundheitswesens Einfluss haben können auf Baseline-Charakteristika, Rekrutierungsverhalten sowie Durchführung klinischer Studien. [1]

- Caldron et al (Drug Design, Development and Therapy 2012, 6: 53-60) analysierten unterschiedliche geographische Regionen (Westeuropa, Zentral- und Osteuropa, USA) hinsichtlich der Durchführung klinischer Studien zu neuen Pharmaka (investigational new drugs), um zu einer besseren Einschätzung der Studienqualität der untersuchten Regionen zu kommen. Hintergrund sei die Sorge gewesen, dass insbesondere osteuropäische Länder in multizentrischen Studien keine zuverlässigen Daten liefern könnten. Die Autoren bewerteten Qualität und Protokollkonformität der Studiendurchführung anhand einer Klassifizierung der erfolgten Audits und FDA-Inspektionen. Es konnte festgestellt werden, dass die Rate der beanstandungsfreien Studienzentren in Westeuropa bei 16,6%, in den USA bei 21,5%, in Osteuropa sogar bei 39% lag. Dementsprechend war keine weitere Follow-up Visite in Europa bei 36,9% der Zentren, in den USA bei 44,3%, in Osteuropa aber bei 55,7% der Zentren erforderlich. Es fanden sich somit einerseits deutliche Unterschiede der verschiedenen Regionen, hinsichtlich einer ordnungsgemäßen und protokollgerechten Durchführung fand sich aber andererseits eine höhere Beanstandungsquote in westeuropäischen Ländern sowie in den USA. Die Untersuchung zeigt, dass geographische Unterschiede auch im Hinblick auf die Qualität und Güte der Studiendurchführung in Betracht gezogen werden müssen, diese sind jedoch im Einzelfall regionenspezifisch zu überprüfen, um nicht vorschnelle Klischees zu bedienen. [2]

Bei einem aus dieser Studie abgeleiteten direkten Vergleich westeuropäischer und US-amerikanischer Studien fällt auf, dass die Beanstandungsquote in Westeuropa insgesamt höher lag als in den USA, sowohl im Hinblick auf sogenannte „voluntary action indicated (VAI) – d.h. die Konsequenzen/Korrekturen oblagen den Studienzentren auf freiwilliger Basis (Westeuropa: 58,6%, USA: 53,4%) – als auch bei den OAI („official action indicated“, d.h. behördliche Meldung/Konsequenzen). Hier lag die Beanstandungsquote in Westeuropa bei 4,5% gegenüber 2,2% in den USA.

Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Regionen ergaben sich insbesondere bei den Items: „failure to follow investigational plan“, „inaccurate records“, „failure to report adverse drug reactions“, „inadequate drug accountability“.

Statistische Unterschiede diesbezüglich wurden jedoch nicht berichtet, auch ergaben sich keine Hinweise, dass durch die berichteten Unterschiede die Studiendurchführung insgesamt gefährdet gewesen wäre.

Unter Berücksichtigung der Arbeiten von Bridges et al. [1], s.o., ist die Durchführungspraxis klinischer Studien insgesamt zwar ein möglicher Aspekt regionaler Unterschiede, der aufgrund der Datenlage jedoch abstrakt bleibt und angesichts der dargestellten numerischen Differenzen keine direkten Rückschlüsse auf die Qualität der Studienendpunkte zulässt. Hier dürften andere Kriterien, die z.B. die Studienpopulation und deren Umstände direkt betreffen, relevanter sein.

➤ Bewertungen klinischer Studien – allgemeinmedizinisch/nicht-psychiatrisch:

Neben den o.g. administrativen Aspekten wurden geographische Unterschiede auch bezogen auf Outcome-Daten untersucht. Wichtige Hinweise auf die Bedeutung regionaler Analysen lieferten z.B. Medikamentenstudien auf dem Gebiet der Herz-Kreislauf-erkrankungen.

- Eine Zusammenfassung dieser Problemstellung wurde von Pocock et al (European Heart Journal 2013; 34: 1846-1852) vorgelegt. Geographische Unterschiede multizentrischer Studien beeinflussen folgende Faktoren, die unmittelbare klinische Relevanz (bezogen auf das Studienergebnis) nach sich ziehen können: Ethnisch-genetische Faktoren, die die Prognose der zu untersuchenden Erkrankung, die Kosten/Nutzenrelation einzusetzender Medikamente sowie die Nebenwirkungsspektren betreffen können, die medizinische Praxis in unterschiedlichen Ländern, die die Vorbehandlung der Studienprobanden beeinflussen kann, die Evaluation der Outcome-Kriterien (Protokollkonformität, Protokollverletzungen, etc. – siehe Studie von Caldron et al) sowie unterschiedliche Bewertungen der Regulierungsbehörden (FDA/EMA). „It is plausible to argue that any overall benefit of a new treatment may not apply equally to all eligible patients, and the concept of personalised medicine is intuitively attractive. Regulators have a responsibility to interpret evidence from subgroups, not necessarily to restrict indications but to protect subpopulations from an unacceptable risk. Geographic variations are one component of this general principle. Like all other subgroup analyses, they are fraught with difficulties regarding lack of statistical power and post-hoc multiplicity of hypotheses.“ [3]

Zwei weithin diskutierte Beispiele aus dem Bereich der Herz-Kreislauf-erkrankungen unterstreichen die Relevanz dieser Aspekte:

- In der sog. PLATO-Studie wurde die Wirksamkeit des Medikaments Ticagrelor gegenüber Clopidogrel multizentrisch untersucht. Es wurde festgestellt, dass die gepoolten Daten auf einen Vorteil des Präparats Ticagrelor gegenüber Clopidogrel hinwiesen, bei regionenspezifischer Analyse war dies jedoch in Nordamerika nicht der Fall, hier zeigten sich sogar gegenteilige Effekte. [4]
- Auch in der sog. MERIT-HF Studie zum Einsatz von Metoprolol bei Herzinsuffizienz konnte insgesamt gegenüber Placebo unter Metoprolol eine hochsignifikant geringere Mortalitätsrate festgestellt werden, nicht jedoch bei separater Betrachtung der Daten aus den USA. Die Ursachen dieser Unterschiede und der ausgeprägten Heterogenität sind nicht ganz klar, es dürften jedoch die oben genannten Faktoren jeweils eine Rolle spielen. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass die Kosten/Nutzenrelation neuer Behandlungsverfahren trotz positiver Ergebnisse gepoolter Daten möglicherweise nicht auf alle in Frage kommenden Personengruppen übertragen werden können, sondern dass geographische Variabilität mit in Betracht zu ziehen sei. [5]
- In der sog. EPHEsus-Studie (eine transatlantische Studie zur Post-Akut-Behandlung von Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) konnte gezeigt werden, dass hinsichtlich der Baseline Charakteristika deutliche Unterschiede zwischen Nordamerika und Europa bestehen. In dieser Studie wurde gezeigt, dass insbesondere auch die Medikation als Hinweis auf therapeutische Traditionen und Standards unterschiedlich war. Dieser Faktor ist somit ebenso zu berücksichtigen und auch auf andere Störungen zu übertragen (Pitt et al, 'Transatlantic similarities and differences in the EPHEsus-trial', International Journal of Cardiology 2010, 143: 309-316). [6]

➤ Bewertung multizentrischer Studien in der Psychiatrie

- Unterschiede hinsichtlich Gesundheitssysteme, Hospitalisierungsraten, Leitlinien-Umsetzung und -konformität

- Link et al (The Primary Care Companion for CNS Disorders, Vol.13 2011) verglichen drei unterschiedliche Gesundheitssysteme, Deutschland, UK und USA. Aufgrund ihrer Daten wurde festgestellt, dass psychische Erkrankungen, insbesondere Depressionen zwar von den meisten Ärzten im jeweiligen diagnostischen Spektrum gelistet waren (89,6%). Allerdings tendierten deutsche Ärzte dazu, die Diagnose einer Depression eher bei Frauen zu stellen, wohingegen die Ärzte in UK oder USA eher bei Männern diese Diagnose stellten ($p < 0,05$). Amerikanische Ärzte verschrieben nahezu doppelt so häufig Antidepressiva als britische Ärzte ($p < 0,05$). Die deutschen Ärzte verwiesen die depressiven Patienten signifikant häufiger zu einem Spezialisten für psychische Störungen im Vergleich zu den anderen Ärzten ($p < 0,0001$). Auch boten deutsche Ärzte ihren Patienten häufiger und früher eine Kontrolluntersuchung an ($p < 0,0001$). Zusammenfassend sind die Hausärzte in unterschiedlichen Ländern hinsichtlich der Diagnosestellung in unterschiedlichen Traditionen verhaftet. Die Diagnosestellung ist abhängig vom Geschlecht des Patienten, zudem gibt es Unterschiede bezüglich des therapeutischen Managements, sodass zusammengefasst internationale Unterschiede im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Traditionen zu berücksichtigen sind. [7]
- Auffarth et al berichteten (German Journal of Psychiatry 2008, 11, 2: 40-44) von einer Untersuchung zur stationären Behandlung psychischer Erkrankungen in den USA und in Deutschland. Es wurde festgestellt, dass die stationäre Therapiedauer bei allen psychischen Erkrankungen in Deutschland signifikant höher als in den USA lag, wobei sich besonders deutliche Unterschiede bei den affektiven Störungen, und hier insbesondere bei der unipolaren Depression zeigten. In den USA lag die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer bei 11 +- 3,37 Tagen, wohingegen in Deutschland die durchschnittliche Behandlungsdauer 51 +- 10,54 Tage betrug. Auch hier scheinen kulturelle Unterschiede eine wichtige Rolle zu spielen, zumal in den USA trotz kurzer Liegezeit die Patienten ebenso wenig mit schwerer Psychopathologie entlassen werden. Eine ambulante oder auch teilstationäre Nachbetreuung scheint dort frühzeitig in Betracht gezogen zu werden. [8]
- Weisz & Knaapen (Social Science and Medicine 1992, 68: 1498-1505) untersuchten die leitliniengerechte Behandlung von Patientinnen mit Dysphorie und prämenstruellem Syndrom und stellten fest, dass Leitlinien vor allem in den USA sowie in Großbritannien beachtet werden, wohingegen in anderen europäischen Ländern (Deutschland und Frankreich) hier auch alternative Therapiemethoden in Betracht gezogen werden. [9]
- Davidson überprüften Behandlungsleitlinien in Amerika und Europa hinsichtlich Variabilität und Umsetzung (Journal of Clinical Psychiatry 2010, 71: E1). Die größte Variabilität der Behandlungsempfehlungen (laut Leitlinien) betraf die leichte depressive Störung, hier beschränkten sich einige Empfehlungen auf Physiotherapie und beobachtendes Zuwarten, ähnlich sind die meisten Leitlinien im Hinblick auf die mäßig ausgeprägte oder schwere depressive Störung. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass offizielle Leitlinien teilweise deutliche Unterschiede in den jeweiligen geographischen Regionen aufweisen. [10]
- Rekrutierungsverhalten:
 - Thase et al (Psychiatric Research 1984, 11: 25-33) haben in einer vergleichenden Studie bereits 1984 darauf hingewiesen, dass die Art und Weise der Rekrutierung von Studienpatienten in der Depressionsforschung einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Probandenkollektive haben kann. Die Autoren untersuchten depressive Patienten, die entweder über klinische Zuweiser oder auf freiwilliger Basis über Radio- und Zeitschriftenwerbung rekrutiert wurden. In vielen Aspekten waren die beiden Gruppen zwar vergleichbar, jedoch fand sich bei den freiwilligen Personen (Rekrutierung über Werbemaßnahmen) eine geringere Schwere der depressiven Symptomatik (gemessen mit der Hamilton Depressionsskala) und eine geringere Ausprägung von Angstsymptomen. Die freiwilligen Probanden waren zudem häufiger alleinstehend (single) und wiesen eine höhere Drop-out Rate auf. [11]
- Placeboresponse

- In der Psychiatrie spielen bei der Bewertung der Outcome-Parameter insbesondere die Placebo-Response Raten eine wichtige Rolle. Stassen et al (European Psychiatry 1994, 9: 129-136) wiesen darauf hin, dass bei der Bewertung des Outcomes depressiver Studien sowohl die Messzeitpunkte eine wichtige Rolle spielen, aber auch die Festlegung der entsprechenden Kriterien (Besserung der Bewertung mit Depressionsskalen), die wiederum mit der Placebo-Response Rate und der Abbruchrate (drop-out rate) zusammenhängt. [12]
- Stein et al (Journal of Clinical Psychiatry 2006, 67: 1741-1746) untersuchten prädiktive Faktoren für die Placebo-Response bei Angststörungen und depressiven Erkrankungen auf Grundlage einer Untersuchung Placebo-kontrollierter Studien mit Escitalopram. Die Autoren fanden einerseits in Europa eine höhere Placebo-Response bei Studien mit GAD- und Major Depression Patienten, unabhängig vom Geschlecht bzw. von der Dauer der Krankheitsperiode der Patienten. In den USA zeigte sich allerdings eine höhere Placebo-Response bei den Patienten, die eine geringere Schwere der Erkrankung bei Baseline aufwiesen. Da eine Abnahme der Schwere der Symptome bei Baseline in einer Vielzahl an Studien zunehmend festgestellt wird, dürfte dieser Aspekt von Bedeutung sein. [13]
- Pacchiarotti et al (ENPP 2010, 20: 93-94) stellten bei einer länderübergreifenden Studie zur bipolaren Störung fest, dass die Placebo-Response geographische Unterschiede aufwies und am höchsten in den Vereinigten Staaten (gegenüber Russland und Indien) war. Weiterhin zeigte sich dort eine hohe Abbruchrate sowie eine vergleichsweise kurze Zeit bis zum Drop-out dieser Patienten. Regionenspezifische Unterschiede der Drop-out Rate, der Zeit bis zum Studienabbruch sowie der Placebo-Response deuten auch hier weiteren Forschungsbedarf hinsichtlich dieser speziellen Aspekte an. [14, 15]
- Iovieno & Papacostas (Journal of Clinical Psychiatry 2012, 73: 1300-1306) untersuchten die Zusammenhänge zwischen Placebo-Response und Behandlungs-Outcome in einer Metaanalyse von Studien bei depressiven Störungen. Die Autoren stellten fest, dass in den Antidepressiva Monotherapie Studien eine höhere Placebo-Rate mit einem geringeren Ansprechen auf die Verum-Medikation korreliert war, und dass eine Korrelation der Number-needed-to-treat (NNT) für die Response und der Placebo-Response Rate bestand: Placebo-Response Raten unter 30% führten zu einer NNT von etwa 4, Placebo-Response Raten zwischen 30% und 40% zu einer NNT von 6, wohingegen die Placebo-Response Raten über 40% mit einer NNT von 9 und mehr verbunden waren. Ähnliche Effekte zeigten sich in Studien mit aktiven Comparators. Die Autoren schlussfolgern, dass die Placebo-Response Raten möglichst niedrig gehalten werden sollten, und einen kritischen Schwellenwert von 40% nicht überschreiten sollten. [16]
- Soziodemographische und genetische Daten (Metabolisierung), drop-out-Raten:
 - Regionale Unterschiede bezüglich soziodemographischer Daten (Alter, Gewicht, ethnische Faktoren im Hinblick auf CYP450 Genotypen) wurden von Jin et al 2010 (Journal of Clinical Pharmacology) mit Fokus auf das Antidepressivum Escitalopram untersucht. Hier konnte dargestellt werden, dass Alter, Körpergewicht und BMI sowie der Genotyp metabolisch relevanter Isoenzyme wichtige Einflussfaktoren auf die Pharmakogenetik von Antidepressiva darstellen können. Dies dürfte wiederum einen Einfluss auf die Toleranz der Studienmedikamente und somit auch wieder auf mögliche Drop-out Raten haben. [17]
- Transatlantische Vergleiche
 - Niklson & Reimitz haben 2001 (Journal of Psychiatric Research, 35, 2001, p.71-81) die Frage untersucht, inwieweit transatlantische Unterschiede zwischen Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika bei der Durchführung von Studien bei Patienten mit schwerer depressiver Störung bestehen. Die Autoren haben in ihrer Übersicht eine große Anzahl an Studienteilnehmern in den USA und in Europa hinsichtlich der Baseline Daten verglichen. Gerade Studien im Bereich psychischer Erkrankungen sind möglicherweise besonders von solchen Einflussfaktoren betroffen, da Endpunkte und Outcome-Variablen größere Ansprüche an die Objektivierbarkeit stellen als eine Vielzahl

körperlicher Störungen, auch könnten diese Störungen eher von lokalen klinischen Vorgehensweisen, Einflussfaktoren durch das Gesundheitssystem und unspezifischen Einflüssen durch das Behandlungssetting betroffen sein.

Hintergrund der wissenschaftlichen Analyse war die Vermutung, dass Europa und die USA unterschiedliche Bewertungen in Bezug auf psychische Störungen aufweisen könnten und sich die ‚Kultur‘ der Durchführung klinischer Studien unterscheiden dürfte. So war lange bekannt, dass z.B. die Verfügbarkeit medizinischer Versorgung in den USA und vielen europäischen Ländern unterschiedlich ist. In Europa ist die Verfügbarkeit freier oder durch die Versicherungen kompensierter medizinischer Versorgung größer als in den USA, dies kann sich auf den Zugang zu klinischen Studien und die Teilnahmebereitschaft auswirken. Auch gibt es möglicherweise Unterschiede hinsichtlich der Bewerbung und Rekrutierungsmaßnahmen klinischer Studien, ebenso im Hinblick auf die Erwartung der Betroffenen. Um diese Vermutungen auf eine wissenschaftliche Grundlage zu stellen, führten die Autoren eine Analyse von Studiendaten aus Phase II und Phase III Studien bei insgesamt über 2200 depressiven Patienten durch, die zur Intent-to-treat Population der Studien gehörten. Die Daten wurden exploratorisch statistisch analysiert.

- Demographische Unterschiede:
Hinsichtlich der demographischen Parameter war bemerkenswert, dass die US-amerikanischen Probanden hinsichtlich der Körpergröße, des Körpergewichts und auch des BMI (Body Mass Index) erhebliche Unterschiede aufwiesen und zusammengefasst hochstatistisch signifikant größer und schwerer waren sowie einen höheren BMI aufwiesen. Auf der anderen Seite war die Rate der Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte bei den europäischen Patienten statistisch signifikant höher. Zudem war die Dauer der aktuellen depressiven Episode bei den Probanden aus europäischen Zentren signifikant geringer: ca. 71% der europäischen Probanden hatten eine Krankheitsdauer zwischen ein und sechs Monaten, wohingegen 50% der US-amerikanischen Probanden eine Dauer der aktuellen Krankheitsperiode von über einem Jahr aufwiesen.

- Klinische Daten:
Die europäischen Patienten wiesen einen höheren Schweregrad im Hinblick auf Symptome wie Angst und Melancholie auf, ebenso im Hinblick auf somatische und Schlafstörungen.
Insgesamt waren die Summenwerte der klinischen Ratings bei den europäischen Probanden fast durchweg signifikant höher, auch die CGI-Scores waren geringfügig erhöht.

Zusammenfassend zeigten sich in dieser wichtigen Studie maßgebliche Unterschiede hinsichtlich BMI, Krankheitsdauer und Schwere der Erkrankung. [18]

- Khin et al (Journal of Clinical Psychiatry 2011, 72: 464-472) führten auf Grundlage der bei der FDA eingereichten Studien bei Patienten mit depressiver Störung eine Untersuchung der Wirksamkeitsdaten über einen 25-Jahresverlauf (1983-2008) durch. Die Mehrzahl der Patienten (81%) wurden in den USA eingeschlossen. Über den Beobachtungszeitraum von 25 Jahren zeigte sich sowohl in den Zentren innerhalb wie auch außerhalb der USA eine deutliche Zunahme der Placebo-Response, sodass sich die Verum-Behandlungseffekte insgesamt verringerten. Auffällig war allerdings auch, dass die Baseline-Daten bezogen auf die Schwere der depressiven Symptomatik (Hamilton Scores) im Beobachtungszeitraum ebenfalls rückläufig waren, und dies war insbesondere der Fall in den Zentren innerhalb der USA. Beim Vergleich der Regionen USA vs. nicht-USA zeigten sich folgende klinische Unterschiede:

Die US-amerikanischen Studien wiesen eine niedrigere Baseline-Symptomatik auf, eine höhere Drop-out Rate, die Anzahl sehr kurzer Studien ist in den USA erhöht, ebenso wie die Placebo-Response. Die Parameter Studiendauer, Baseline Depressions-Scores und Zeitpunkt der Studie im Beobachtungszeitraum waren miteinander korreliert. Da diese Parameter regionenspezifische Unterschiede aufweisen können, sind diese Aspekte bei zukünftigen Studienplanungen zu berücksichtigen. [19]

Zusammenfassung:

In den aufgeführten Studien werden Beispiele für in- und extrinsische Faktoren dargestellt, die kulturspezifisch bzw. regionenübergreifend die Ergebnisse klinischer Studien beeinflussen können. Herausragend waren hierbei:

- Diagnosestellung und Zugang zum Gesundheitssystem
- Therapie nach Leitlinien
- Traditionen bez. medikamentöser Vorbehandlung und stationärer Therapie in unterschiedlichen Ländern
- Auswirkungen der Placebo-Response auf die jeweiligen Behandlungserfolge
- Klinische Daten bei Baseline

Bei synoptischer Bewertung der wissenschaftlichen Literatur lässt sich zusammenfassen:

Internationale multizentrische Studien sind insgesamt reliabel und valide, und gerade aufgrund der Einbeziehung verschiedener Regionen und Kulturen für die klinische pharmakologische Therapieforschung heutzutage unverzichtbar. Dies gilt in der Regel auch für ‚transatlantische‘ Studien, in denen die Studienzentren große regionale und (sozio-) kulturelle Unterschiede aufweisen (Niklson & Reimitz) sowie für gepoolte Daten in Metaanalysen, die ebenso eine wichtige Grundlage für die Bewertung klinischer Effekte bereitstellen.

Es sind dabei jedoch eine Vielzahl regionaler Einflussfaktoren zu berücksichtigen, die auf unterschiedlicher Ebene Einfluss nehmen können auf die

- Zusammensetzung der Studienpopulation
- Durchführung der Studie in den jeweiligen Zentren sowie
- Bewertung der Endpunkte.

Bei der Bewertung europäischer und US-amerikanischer Studien wurden in der Literatur regionale Unterschiede, die Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen können, insbesondere bei folgenden Parametern festgestellt:

Durchführung klinischer Studien allgemein:	Durchführung psychiatrischer Studien:
<u>Intrinsisch:</u> Demographie: Soziodemographische Daten, insbesondere Körpergröße, -gewicht und body mass index (BMI)	<u>Intrinsisch:</u> Psychiatrische Anamnese und Psychometrie Dauer der depressiven Episode Schweregrad der Erkrankung Somatisierung (bei Depression) Komorbidität
<u>Extrinsisch:</u> Zugang zu Gesundheitssystem, Möglichkeiten der stationären/ambulanten Versorgung Vorbehandlung, Leitlinienkonformität Rekrutierung (Werbung vs. Zuweisung) Medizinische Ausbildung	<u>Extrinsisch:</u> Zugang zu psychiatrischer Versorgung Stigmatisierung psychischer Störungen Bewertung der Komorbidität

Falls sich in multizentrischen Studien ausgeprägte Zentrumseffekte darstellen, bzw. bei Metaanalysen die Testverfahren auf Homogenität (Cochrane's Q, I^2) Hinweise auf eine erhöhte (bedeutsame) Heterogenität ($I^2 \neq 0$) ergeben, sind zugrundeliegende Faktoren zu überprüfen. Dabei kommen v.a. bei transatlantischen multizentrischen Studien die oben genannten regionalspezifischen Parameter in Betracht, da jeder dieser Faktoren Veränderungen bewirken kann, die –auf verschiedenen Ebenen– die Therapieeffekte und Studienergebnisse modulieren. Bei Planung einer Metaanalyse stellt daher eine regionale Eingrenzung des Studienpools eine sinnvolle Maßnahme dar.

Literaturverzeichnis

1. Bridges JF, Cohen JP, Grist PG, Muhlbacher AC. International experience with comparative effectiveness research: case studies from England/Wales and Germany. *Advances in health economics and health services research* 2010;22:29-50.
2. Caldron PH, Gavrilova SI, Kropf S. Why (not) go east? Comparison of findings from FDA Investigational New Drug study site inspections performed in Central and Eastern Europe with results from the USA, Western Europe, and other parts of the world. *Drug Design, Development and Therapy* 2012;6:53-60.
3. Pocock S, Calvo G, Marrugat J, Prasad K, Tavazzi L, Wallentin L, et al. International differences in treatment effect: do they really exist and why? *European Heart Journal* 2013;34:1846-52.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:1045-57.
5. O'Shea JC, DeMets DL. Statistical issues relating to international differences in clinical trials. *American Heart Journal* 2001;142:21-8.
6. Pitt B, Zannad F, Gheorghiade M, Martinez F, Love TE, Daniel C, et al. Transatlantic similarities and differences in major natural history endpoints of heart failure after acute myocardial infarction: a propensity-matched study of the EPHEsus trial. *International Journal of Cardiology* 2010;143:309-16.
7. Link CL, Stern TA, Piccolo RS, Marceau LD, Arber S, Adams A, et al. Diagnosis and management of depression in 3 countries: results from a clinical vignette factorial experiment. *The Primary Care Companion to CNS Disorders* 2011;13(5).
8. Auffarth I, Busse R, Dietrich D, Emrich H. Length of psychiatric inpatient stay: Comparison of mental health care outlining a case mix from a hospital in Germany and the United States of America. *German Journal of Psychiatry* 2008;11:40-4.
9. Weisz G, Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Social Science & Medicine* 2009;68:1498-505.
10. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71SupplE1:e04.
11. Thase ME, Last CG, Hersen M, Bellack AS, Himmelhoch JM. Symptomatic volunteers in depression research: a closer look. *Psychiatry Research* 1984;11:25-33.
12. Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. Severity at baseline and onset of improvement in depression. Meta-analysis of imipramine and moclobemide versus placebo. *European Psychiatry* 1994;9:129-36.
13. Stein DJ, Baldwin DS, Dolberg OT, Despiegel N, Bandelow B. Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1741-6.
14. Pacchiarotti I, Pappadopulos E, Mandel F, Lombardo I, Loebel A, Vieta E. Differential response to treatment across countries in a randomized clinical trial in mania. *European Neuropsychopharmacology* 2010;20:s93-94.
15. Pacchiarotti I, Valenti M, Bonnin CM, Rosa AR, Murru A, Kotzalidis GD, et al. Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:362-369.
16. Iovieno N, Papakostas GI. Correlation between different levels of placebo response rate and clinical trial outcome in major depressive disorder: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2012;73:1300-6.
17. Jin Y, Pollock BG, Frank E, Cassano GB, Rucci P, Muller DJ, et al. Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure. *Journal of Clinical Pharmacology* 2010;50:62-72.
18. Niklson IA, Reimnitz PE. Baseline characteristics of major depressive disorder patients in clinical trials in Europe and United States: is there a transatlantic difference? *Journal of Psychiatric Research* 2001;35:71-81.

19. Khin NA, Chen YF, Yang Y, Yang P, Laughren TP. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2011;72:464-72.

7.15 Stellungnahme: Hr. Dr. Ries

Datum	20. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Dr. med. Stefan Ries, Facharzt für Neurologie, Neuro Centrum Odenwald, Albert-Schweitzer-Straße 8, 64711 Erbach

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,</p> <p>mit Erstaunen und Verwunderung habe ich den IQWIG-Bericht zu Vortioxetin (Brintellix®) gelesen. Sicherlich mag es formale Gründe geben, warum diese Entscheidung so gefallen ist: Aus Sicht des klinisch tätigen Arztes ist dies aber offenkundig in völliger Unkenntnis der klinischen Gegebenheiten geschehen. In Sorge um meine Patientin möchte ich der vom IQWIG getätigten Stellungnahme ausdrücklich und mit Vehemenz widersprechen.</p> <p>Lassen Sie mich mich kurz vorstellen. In einer großen neurologisch psychiatrischen Gemeinschaftspraxis versorge ich gemeinsam mit sieben weiteren Kollegen (Neurologen, Nervenärzte und Psychiater) 250.000 Patienten im südlichen Hessen. Als größter und bedeutsamster Versorger in der Region versorgen wir im Quartal fast 10.000 Patienten. Aktuell sind darunter ca. 1.000 Patienten mit depressiven Erkrankungen.</p> <p>Grundsätzlich versuchen wir bei diesen häufig schwer erkrankten Menschen eine moderne nebenwirkungsarme Psychopharmakotherapie auf den Weg zu bringen. Üblicherweise geschieht dies in sicherlich mehr als 80 % aller Fälle zunächst mit einem modernen SSRI. Im Verlauf kann allerdings bei einer notwendigen Therapieveränderung, z. B. auf dual wirksame Medikamente wie Venlafaxin oder Duloxetin zurückgegriffen werden, allerdings führt auch diese Vorgehensweise nicht immer</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Ein-</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu dem gewünschten Therapieerfolg. Auch Kombinationstherapien, u. a. mit Mirtazapin oder dem modernen Agomelatin (Valdoxan®), kommen zum Einsatz. Dennoch gibt es eine Reihe von Patienten, bei denen diese Therapieversuche alle frustan bleiben; Patienten, bei denen trotz einer Remission der depressiven Kernsymptome Arbeitsunfähigkeit fortbesteht oder Patienten, die remittieren aber wegen Nebenwirkungen mit der gewählten Pharmakotherapie nicht auf Dauer weiterbehandelt werden können.</p> <p>Somit brauchen wir moderne Therapieverfahren, die mit einem sich unterscheidenden Wirkmechanismus für diese Patienten eine zusätzliche Chance auf Besserung und wenn möglich vollständiger Wiederherstellung darstellen. Schwere persönliche aber auch familiäre und erhebliche sozial negative Folgen durch die mit einer Depression einhergehenden Arbeitsunfähigkeiten gilt es mit Vehemenz zu vermeiden.</p> <p>Darum meine Bitte: Nehmen Sie mir und insbesondere meinen Patienten die neue und nach meiner persönlichen Erfahrung aus der Behandlung von etwa 35 Patienten, vielversprechende Therapieoption Brintellix nicht leichtfertig aus den Händen.</p>	<p>schränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p>
<p>Exemplarisch möchte ich zwei Patientengeschichten schildern, die trotz multipler Vorbehandlungen nicht ausreichend behandelbar waren.</p> <p>Kasuistik 1</p> <p>Anamnese:</p>	<p>Die Fallberichte wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO (Verbesserung des Gesundheitszustands,</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weibliche Patientin, 37Jahre, Depression vorbekannt</p> <p>Die Depressionen sind bereits vor 2007 bekannt gewesen. Die Patientin hat bereits zum Behandlungsbeginn in unserer Facharztpraxis mehrere stationäre Aufenthalte hinter sich gebracht, sowie verschiedene medikamentöse Therapieversuche.</p> <p>Verlauf:</p> <p>Die Patientin stellte sich erstmals am 07.11.2014 in meiner Sprechstunde vor. Sie beklagte eine bereits seit längerem bestehende Antriebs- und Lustlosigkeit. Auffällig war hier das sehr hohe Schlafbedürfnis von über 14Std. tgl. und die rasche Ermüdbarkeit bei bereits geringer Belastung. Die Freudfähigkeit war deutlich reduziert und der Affekt flach. Die bisher erfolgten Behandlungsversuche mit SNRI wie hochdosiertem Venlafaxin, NaSSA Mirtazapin, NDRI Elontril oder SSRI wie Fluoxetin ergaben keinen nennenswerten Effekt. Die Patientin zeigte darunter keine Besserung der Beschwerden.</p> <p>Im Rahmen einer stationären Reha-Maßnahme ergab sich noch einmal eine Verschlechterung der Beschwerden. Die Patientin zeigte im Anschluss klare Rückzugstendenzen, war weinerlich, kraftlos, weiterhin antriebslos, berichtete von Lebendsüberdruss- Gedanken und einem noch weiter erhöhtem Ruhe- und Schlafbedürfnis.</p> <p>Wir erhöhten die Frequenz der ambulanten Psychotherapie für den akuten Bedarfsfall auf 2 Sitzungen wöchentlich und berieten mit der Patientin über die möglichen Optionen. Zum einen, ein erneuter Therapieversuch mit einem neuen, vielversprechenden Antidepressivum, einem Serotoninmodulator (Brintellix) oder die erneute stationäre Unterbringung in einer Fachklinik für Psychotherapie/Psychiatrie.</p> <p>Die Patientin entschied sich, gemeinsam mit ihrem Ehemann für einen</p>	<p>Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität).</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erneuten medikamentösen Behandlungsversuch. Wir beantragten die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung für Brintellix, da es zu diesem Zeitpunkt in Deutschland noch nicht zugelassen war. Leider wurde hier erst im Widerspruchsverfahren die Kostenzusage erteilt, so dass die Patientin die ersten Wochen der Therapie eigenständig finanzierte. Bereits nach 4 Wochen waren die ersten Verbesserungen hinsichtlich der Stimmungslage und des Antriebs zu erkennen. Die Patientin berichtete über eine deutliche Stabilisierung, sie sei vor allem am Vormittag nicht mehr so müde und suche nicht mehr ständig nach Ruhe und Schlaf. Weitere 4 Wochen später nahm die Patientin erste Aktivitäten wieder bewusst auf. Sie ging regelmäßig 2x in der Woche walken und ging 2x in der Woche ehrenamtlich für ein Tierheim Hunde ausführen. Im Juni diesen Jahres war die Patientin das erste Mal seit 2007 psychisch so stabilisiert, dass sie sich einen Urlaub mit ihrem Mann zutraute und wahrnahm. Aktuell strebt die Patientin eine berufliche Wiedereingliederung über den Rententräger an.</p> <p>Kasuistik 2</p> <p>Ein jetzt 54 jähriger Patient wurde erstmalig vorstellig im August 2012 wegen einer deutlich depressiven Symptomatik mit erheblichen Ängsten und Panik-Attacken. Ein initialer Therapieversuch mit Venlafaxin wurde wegen Übelkeit nicht vertragen. Im Weiteren wurden ambulante und stationäre Maßnahmen durchgeführt. Medikamentös wurden Cipralex, Opipramol, angstlösend Pregabalin und im Verlauf auch die Kombination aus Elontril und Escitalopram versucht, ohne dass eine ausreichende Remission erreicht werden konnte. Auch wurden ambulante therapeutische Maßnahmen auf den Weg gebracht. Eine Rehabi-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liations-Maßnahme ebenso wie diverse Versuche einer stufenweisen Wiedereingliederung scheiterten. Problematisch war die Tatsache, dass die medikamentöse Therapie zwar einen positiven Effekt auf die Ängste und die Depressivität hatten, jedoch die Arbeitsfähigkeit und die kognitive Leistungsfähigkeit nicht wieder hergestellt werden konnten. Aus diesem Grund hatten wir bereits im Jahr 2014 die Anwendung von Brintellix erwogen. Leider war eine Therapie durch die Beziehung des Medikamentes über die internationale Apotheke nicht möglich. Zwischenzeitlich wurde das Arbeitsverhältnis beendet. Der Patient bezieht Rente. Nach Marktzulassung des Brintellix haben wir diesen Therapieversuch jetzt auf den Weg gebracht. Unterdessen zeigt sich, dass nicht nur die Stimmung, sondern auch die allgemeine Leistungsfähigkeit, insbesondere die Kognition gebessert werden konnte. Aus meiner Sicht wäre der aktuelle Zustand mit einer Arbeitsfähigkeit vereinbar. Allerdings ist diese Verbesserung des Gesundheitszustandes erst zum jetzigen Zeitpunkt erreicht worden. Eine Berentung auf Zeit ist jetzt leider bewilligt und auf den Weg gebracht.</p> <p>Die oben genannten Beispiele zeigen die aktuelle Situation und die Nöte des klinisch behandelnden Neurologen und Psychiaters. Eine Vielzahl der Patienten kann mit den zur Verfügung stehenden Antidepressiva erfolgreich behandelt werden. Allerdings zeigen sich in Einzelfällen dann doch erhebliche Probleme. Ein Teil der Patienten spricht einfach auf die uns zur Verfügung stehenden Wirkmechanismen nicht an. Von daher sind wir über jeden neuen Wirkansatz im Sinne unserer Patienten froh. Dies impliziert natürlich, dass wir damit nicht nur die Chance haben den Gesundheitszustand der Patienten zu verbessern, sondern auch Arbeitsfähigkeit wieder herzustellen. Insbesondere eine unvollständige Remission (wie im Falle des Patienten geschildert mit</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Stefan Ries

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiterbestehenden kognitiven Einschränkungen) führt in einzelnen Fällen zu einer fortbestehenden Arbeitsfähigkeit. Auch die Nebenwirkungen der wichtigsten Substanzgruppe, nämlich der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, insbesondere auch die sexuellen Funktionsstörungen machen eine dauerhafte Therapieadhärenz häufig schwierig. Auch diesbezüglich brauchen wir jede zusätzliche, von der Wirkweise grundsätzlich verschiedene therapeutische Option, wie sie im Fall von Brintellix jetzt zur Verfügung steht.</p> <p>Aus Sicht einer großen Praxis mit einem entsprechend umfangreichen Behandlungsauftrag ist die Markteinführung eines neuartigen wirksamen und nebenwirkungsarmen Antidepressivums im Sinne unserer Patienten und deren Angehörigen ein wesentlicher Schritt im Hinblick auf eine Verbesserung der Patientenversorgung. Ein neuer Wirkansatz stellt die vorhandenen etablierten Therapieverfahren nicht in Frage, sondern ergänzt unsere Therapie-Optionen, insbesondere für Patienten, die auf die aktuell zur Verfügung stehenden Medikamente nicht ansprechen bzw. bei denen wir diese aufgrund von Nebenwirkungen nicht zum Einsatz bringen können.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <p>Dr. med. Stefan Ries</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

7.16 Stellungnahme: Hr. Dr. Roth

Datum	13. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin - 2015-05-01-D-162
Stellungnahme von	Dr. med. Gerhard Dieter Roth, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Gerhard Roth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
s.u.	
<p>Stellungnahme von Dr. med. Gerhard Dieter Roth, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie</p> <p>Mit Interesse – und Besorgnis – habe ich die IQWiG-Bewertung zu Vortioxetin gelesen. Aus Sorge, eine für meine Patienten schon jetzt als therapeutische Zusatzoption nützliche und zum Teil notwendige Therapieoption aus formalen Gründen nicht bewertet zu sehen, möchte ich mich mit meinen klinischen Erfahrungen in das Verfahren einbringen.</p> <p>Die depressive Erkrankung ist eine typische Volkskrankheit. Millionen unserer Mitbürger sind davon betroffen. Die gesundheitsökonomischen Zahlen zeigen, dass eine insuffiziente Behandlung der Erkrankung zu einer massiven Zahl von Frühberentungen und Arbeitsunfähigkeitszeiten führt. Die Erkrankung zählt auch zu den „tödlichen“ Erkrankungen. Die Zahl von Suiziden aufgrund einer schlechten Diagnosestellung oder einer insuffizienten Therapie übersteigt die Zahl von Verkehrstoten in unserem Land.</p> <p>Der stellungnehmende Arzt ist Seniorpartner einer großen neuropsychiatrischen Praxis im halbländlichen Bereich bei Stuttgart. 6 Ärzte versorgen derzeit etwa 3.500 Patienten pro Quartal. Die Praxis ist Schwerpunktpraxis im neurologischen Bereich für die Multiple Sklerose und im psychiatrischen Bereich für die Behandlung der Depression. Besonders hoch ist daher auch die Zahl vorgestellter Patienten zum Thema „Zweitmeinung“ bei insuffizienter antidepressiver Therapie, die die Vielfalt und Komplexität der Behandlung von depressiv erkrankten Patienten widerspiegelt. Die Praxis ist außerdem Ausbildungspraxis des</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Gerhard Roth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>größten verhaltenstherapeutischen Ausbildungsinstitutes in Stuttgart. Der Seniorpartner ist im wissenschaftlichen Beirat der Zeitschrift „Psychopharmakotherapie“.</p> <p>Stellungnahme zur Dossierbewertung, veröffentlicht als IQWiG-Bericht Nr. 317 mit Stand vom 30.7.2015. Auf Seite 9 wird vorgebracht, „...berücksichtigt er nicht, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit schweren Episoden einer Major Depression auch das Angebot einer Psychotherapie beinhaltet“. Dem Stellungnehmer ist die Versorgungsleitlinie/S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ gut bekannt, die sich darauf beziehende Dossierbewertung argumentiert jedoch weit weg von der Versorgungsrealität. Die im Bericht vorgeschlagene Psychotherapie ist in der Praxis nicht umsetzbar. Die Wartezeit für eine Kassen-Verhaltenstherapie beträgt ca. 6 Monate, für eine analytisch orientierte Therapie ca. 12 Monate. Die in den NICE-Guidelines, 2009, vorgeschlagenen IPT und Paartherapie sind keine zugelassene Kassentherapie. Die in der S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ auf Seite 7 vorgeschlagenen nichtmedikamentösen somatischen Therapieverfahren spielen in der Versorgungsrealität keine Rolle. Die Elektrokonulsive Therapie und Wachtherapie findet nur in ausgesuchten Kliniken statt, die Klinikzuweisung im psychiatrischen Bereich erfolgt aber in „Versorgungsbereichen“. Die Lichttherapie ist keine zugelassene Kassentherapie, sogar die Beihilfestellen weigern sich, diese zu bezahlen. Die Vagus-Nerv-Stimulation findet vorwiegend auf Universitätsebene statt. Die Versorgungsrealität ist, dass im ambulanten Bereich fast ausschließlich auf eine suffiziente Pharmakotherapie vertraut werden muss. Damit ist aus einem Versorgungsaspekt die Einschätzung unter 2.3.3 irrelevant, da die psychotherapeutische Behandlung in der Breite kein relevantes Angebot darstellt. Aus diesem Grunde ist ein breit gefächertes Angebot an Antidepressiva von besonderer Bedeutung für die Behandlung in der täglichen Praxis, insbesondere sind hier neue therapeu-</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer schweren Episode einer Major Depression wurde bestimmt:</p> <p>Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.</p> <p>Psychotherapeutische Maßnahmen kommen je nach Schweregrad als zusätzliche Behandlung in Betracht. Da diese sowohl bei einer Vortioxetin-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen kann, wird auf eine gesonderte Darstellung der Kosten der Psychotherapie verzichtet.</p> <p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar.</p> <p>Eine psychotherapeutische Behandlung stellte bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.</p> <p>Auch bei einer Berücksichtigung des vorgelegten indirekten Vergleiches hätten daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, die zusätzlich eine psychotherapeutische Behandlung erhalten, getroffen werden können.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Gerhard Roth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tische Optionen unverzichtbar, da es noch immer viele unzureichende Behandlungsergebnisse gibt. Auf die Bedeutung von Vortioxetin in meiner therapeutischen Arbeit möchte hier stellvertretend an einer Kasuistik schildern.</p> <p>In der täglichen Praxis zeigt sich, dass die Behandlung der depressiven Erkrankung heute große Anforderungen an den Arzt stellt, da die Zahl der Patienten, die nicht typisch „leitlinienorientiert“ suffizient behandelt werden können, sehr hoch ist. Die derzeit gängige Depressionserstbehandlung läuft üblicherweise zunächst über die Verschreibung von „Leitsubstanzen“, die ja auch in einer guten Zahl wirksam sind und zu einem guten Erfolg führen können. Problematisch wird es, wenn entweder aufgrund einer mangelnden Wirksamkeit, einer mangelnden Verträglichkeit oder einer nicht akzeptablen Interaktion dieser Weg verlassen werden und die Erstbehandlung umgestellt werden muss. Hier zeigt sich, dass bei einer so häufigen Erkrankung ein möglichst breites Spektrum an alternativen Behandlungen notwendig ist, um ein „individuelles“ Behandlungskonzept für diese facettenreiche psychiatrische Erkrankung zu erarbeiten.</p> <p>Seit Jahreswechsel behandeln wir in der Praxis bislang 23 Patienten mit Vortioxetin. Unsere Diagnosen-Statistik für das Quartal 2/15 zeigt eine Gesamtzahl von knapp 700 Patienten mit depressiven Erkrankungen. Auf die Gesamtzahl der von uns im Quartal behandelten Patienten hochgerechnet, handelt es sich natürlich um eine prozentual kleine Zahl. Diese vergleichsweise wenigen Patienten waren aus verschiedenen Gründen mit keiner der verfügbaren Therapieoptionen ausreichend erfolgreich behandelbar.</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Wechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die Therapie muss patientenindividuell erfolgen, jedoch bedeutet dies nicht, dass eine Anwendung von SSRI generell ausgeschlossen ist. Aufgrund des oben genannten ungünstigen Nutzen-Schaden-Verhältnisses im Vergleich mit den Therapiealternativen und den Einschränkungen bei der Zulassung wurde Agomelatin vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, auch nicht für die vom pharmazeutischen Unternehmer hier eingegrenzte Patientengruppe. Unterstützend dazu zieht der G-BA die Bewertung der EMA heran, die eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI oder SSNRI angesprochen haben, im Rahmen des Zulassungsverfahrens abgelehnt hat.</p>
<p>Im Folgenden möchte ich meine Argumentation detailliert und beispielhaft an einer Kasuistik darlegen:</p>	<p>Der Fallbericht wurde zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Gerhard Roth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient H.P., 76-jährig.</p> <p>Der Patient stellte sich 1998 erstmalig bei mir vor. Zu dieser Zeit bestand eine 13-jährige Vorgeschichte mit rezidivierenden Episoden einer Major Depression. Bei Erstkontakt hatte der Patient gerade seine Tätigkeit als selbstständiger Apotheker aufgegeben, war geschieden worden und hatte einen Herzinfarkt mit kompliziertem Behandlungsverlauf überlebt. Er stand unter suffizient dosierter Behandlung mit Doxepin und bekam bis zu 90mg Mirtazapin zur Nacht, trotzdem weiterhin Schlafstörungen, die mit bis zu 4x wöchentlicher Sonata-Gabe als „Einschlafhilfe“ behandelt wurden. Unter diesem Regime ließ sich eine 80%ige Besserung erreichen. Herr P. zog dann zu seinem Sohn nach Berlin, so dass der Kontakt im Frühjahr 2003 abbrach. 2004 suchte mich der Patient erneut auf, nachdem er jetzt wegen massiver familiärer Konflikte in sein altes Haus zurückgekehrt war. Er zeigte das Bild einer massiven depressiven Episode mit stark ausgeprägtem Grübeln, latenter Suizidalität und massiver Überforderung in seiner häuslichen Wohnstruktur (damals alleinlebend). Wir haben sofort die verhaltenstherapeutische Intervention wieder aufgenommen und einen neuerlichen medikamentösen Behandlungsversuch mit Citalopram (parenteral) und Alprazolam - zur psychomotorischen Beruhigung - begonnen. Leider ließ sich auch bei ausreichender Dosierung unter Blutspiegelkontrolle nur eine kurzfristige Besserung erreichen. Nach einem erfolglosen Umstellungsversuch auf Tofranil und Beginn einer Lithiumprophylaxe wurde eine Klinikeinweisung in die psychiatrische Klinik erforderlich. Entlassen wurde Herr P. 2007 mit latrosom (Tranlycypromin), Seroquel (Quetiapin) bis 600 mg täglich unter Weiterführung der ambulant begonnenen Lithiumprophylaxe. Unter dieser Medikation war dann nach wenigen Monaten eine stationäre kardiologische Behandlung aufgrund massiver Tachyarrhythmien und einer akuten 3-Gefäßerkrankung mit mehreren Stents erforder-</p>	<p>Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Gerhard Roth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derlich. Nach Rekompensation und Therapieumstellung auf Escitalopram bis 20 mg zog der Patient erneut vorübergehend nach Berlin.</p> <p>Nachdem er vor 4 Monaten aus Berlin zurückgekehrt war, wurde eine schwere Endokarditis über 6 Wochen internistisch stationär mit hochdosierter Rifampicin-Gabe behandelt. Jetzt im Juni Wiedervorstellung des Patienten mit einem erneut schwer depressiven Erkrankungsbild. Der Patient wünscht wegen guter Vorerfahrungen ausdrücklich wieder einen SSRI. Die Lithiumprophylaxe war im Rahmen des Klinikaufenthaltes aufgrund einer Schilddrüsenproblematik abgesetzt worden. Von anderen Mood-Stabilizern (klassische Antiepileptika) wurde aus internistischer Sicht, u.a. wegen anhaltenden erhöhter Transaminasen, abgeraten. Ein Therapieversuch mit Escitalopram in Dosierungen bis 20 mg brachte einen beginnenden Effekt, von kardiologischer Seite wurde aber dringend zu einer Umsetzung der Medikation geraten, da bei vorbestehenden Herzrhythmus- und Überleitungsstörungen das medikamentenbedingte kardiale Risiko als nicht akzeptabel bezeichnet wurde. Zu diesem Zeitpunkt, jetzt vor 6 Wochen, Umstellung auf Vortioxetin, um zum einen den erwünschten SSRI-Effekt beizubehalten, zum anderen um ein kardiales Risiko auszuschließen. Aufgrund der gleichzeitigen Gabe von Rifampicin mit der bekannten Cyp-450-Induktion langsame Erhöhung von Vortioxetin unter ständiger kardialer Kontrolle auf derzeit 20 mg. Darunter bei Wiedervorstellung am 23.07. erstmals seit Monaten folgende Rückmeldung: „Es geht aufwärts. Ich fühle mich fröhlicher, ich kann wieder Dinge machen, die mir Freude machen, zum Beispiel Sport treiben, mich mit Freunden treffen“. Der Betroffene ist selbst Apotheker und zwischenzeitlich ein absoluter „Experte“ des Themas antidepressive Medikation.</p> <p>In dieser Stellungnahme wurde aus Platzgründen nur auf einen speziellen Fall Bezug genommen, in dem die gute kardiale Verträglichkeit von</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Gerhard Roth

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vortioxetin eine zentrale Rolle gespielt hat.</p> <p>Aus meiner Erfahrung spielt Vortioxetin daher für ausgewählte Patientengruppen bei therapieindividuellen therapeutischen Entscheidungen eine bedeutsame Rolle im Vergleich zu den heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Alternativen. Wir betreuen 400 Altenheimpatienten, bei denen keine EKG-Untersuchungsmöglichkeiten im Routinealltag bestehen. Bei Interaktionsrisiken oder kardialen Vorerkrankungen ist aus unserer Sicht Vortioxetin ebenfalls indiziert. Und eine weitere Indikationsgruppe haben wir in unserem Behandlungsspektrum identifiziert: Patienten mit neurologischen Erkrankungen (z.B. Parkinson, Multiple Sklerose) die krankheitstypisch nicht nur an depressiven Symptomen leiden sondern auch an kognitiven Einschränkungen. Diesbezügliche Fallbeispiele können jederzeit gerne nachgeliefert werden</p>	

Stellungnahme zu Vortioxetin

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

7.17 Stellungnahme: Hr. Dr. Schnitker

Datum	24. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin
Stellungnahme von	Dr. Jörg Schnitker Institut für angewandte Statistik GmbH Oberntorwall 16 – 18 33602 Bielefeld

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Jörg Schnitker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienselektion</p> <p>Die Studienselektion erfolgte für beide Meta-Analysen Vortioxetin und Citalopram auf der Basis der Reports / Publikationen, nicht auf der Basis von individuellen Patientendaten. Die für Vortioxetin ermittelte Heterogenität im Pool aller Studien führte zur Stratifizierung nach der Region der Studiendurchführung, wobei drei Regionen identifiziert werden konnten: Europa, US und andere; Europa war hierbei als "> 80% Europäer" definiert, was entsprechend der Allgemeinen Methoden des IQWiG akzeptiert werden kann.</p> <p>Die Forderung, weitere Vortioxetin-Studien mit ca. 60 – 80% Europäern zu berücksichtigen, ist unbegründet, da dieses Vorgehen nicht der Regel genügt und wegen fehlender IPD nur selektiv anwendbar gewesen wäre.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.</p>
<p>Studiendauer</p> <p>Die Dauer der Vortioxetin-Studien beträgt 6 oder 8 Wochen, der indirekte Vergleich wurde deshalb auf diese Studiendauern eingeschränkt, wenn auch das IQWiG Studiendauern von 10 oder 12 Wochen nicht für adäquate Ausschlussgründe hält. Gleichzeitig gilt jedoch für indirekte Vergleiche der allgemeine Grundsatz vergleichbarer Studiendesigns. Es ist nicht nachvollziehbar, wieso dieser Grundsatz aufgegeben werden sollte.</p> <p>Drei weitere Studien sind vom IQWiG benannt worden, die der pU hätte berücksichtigen sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mathews et al. (2015): Die Studie war zum Zeitpunkt der Re- 	<p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar. Hinzu kam, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinen Meta-Analysen Studien bzw. Studienarme eingeschlossen hat, die nicht relevant sind, und dass der Ausgangs-Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers durch den Ausschluss von Studien wegen der Studiendauer potenziell unvollständig war. Der pharmazeutische Unternehmer prüfte nicht, ob die ausgeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich geeignet sind.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Jörg Schnitker

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cherche noch nicht publiziert; Studiendauer 10 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none">– Brown et al. (2005): Dosiserhöhung nach 8 Wochen auf 60 mg möglich, unter erlaubter Dosierung keine auswertbaren Daten verfügbar; Studiendauer 12 Wochen– Lespérance et al. (2007): Der primäre Endpunkt der Studie, HAM-D₂₄, wurde per Telefon erhoben, dies ist nicht valide; Studiendauer 12 Wochen. <p>Die vorgeschlagene Erweiterung kann keine (valide) Erweiterung der Erkenntnisse liefern.</p>	
<p>Regionale Heterogenität</p> <p>Das IQWiG beanstandet, dass der pU sich nicht bemüht hat, eine Erklärung der regionalen Heterogenität zu suchen, was "bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle eines Konstrukts 'Regionalität' vorzuziehen gewesen wäre".</p> <p>Diese Argumentation ist inkorrekt: die Auswahl der Studien konnte nicht auf IPDs basieren, sondern nur auf den intakten Studienberichten / Publikationen. Erst nach Regionalisierung konnten weiterführende Stratifizierungen erfolgen, die zu dem Ergebnis führten, dass die zuvor vorhandene Heterogenität nicht mehr in relevanter Form bestand.</p>	<p>Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte nicht die weiteren potenziellen Effektmodifikatoren, die er z.B. in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) nennt. Die durch den pharmazeutischen Unternehmer zumindest für den Endpunkt Veränderung der Symptomatik der Depression untersuchten potenziellen Effektmodifikatoren Dosierung und Regionalität waren in Modul 4 A im Abschnitt zur Spezifikation möglicher Effektmodifikatoren (4.2.5.5) nicht genannt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Jörg Schnitker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12, Z 3-9	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt heraus, dass sich für die Teilpopulation mit mittelgradigen Episoden keine Heterogenität zeigte ($I^2=0.0\%$, $p=0.496$), während in der Teilpopulation mit schweren Episoden substantielle Heterogenität ($I^2=60.1\%$, $p=0.082$) vorlag. "Aus dieser Heterogenität zog der pU jedoch nicht wie oben die Konsequenz, dass die Studien nicht gemeinsam ausgewertet werden können."</p> <p>Die zitierten Daten sind unvollständig: es schließt sich ein Subgruppenvergleich der mittelgradigen und schweren Episoden an, der im random effects model zu einem 95% Konfidenzintervall von -0.258 bis 0.635 und zu einem p-Wert von 0.408 führte. Der Unterschied zwischen den Schweregraden ist nicht relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen</p>	<p>Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vorgelegten Auswertungen, einschließlich der durchgeführten Subgruppenanalysen, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar.</p>
S. 12, Z 10-14	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG weist auf eine "Inkonsistenz im Umgang mit Heterogenitäten" hin.</p> <p>Dies ist zurückzuweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Auswahl von intakten Studien aus dem Vortioxetin-Pool zur Gewinnung einer homogenen Subgruppe für den indi- 	<p>Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vorgelegten Auswertungen, einschließlich der durchgeführten Subgruppenanalysen, nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Jörg Schnitker

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rekten Vergleich ist ein Thema.</p> <ul style="list-style-type: none">– Die Durchführung von Subgruppenanalysen der so gewonnenen homogenen Subgruppe ist ein anderes Thema, es dient nicht der Identifikation geeigneter Studien, sondern der Überprüfung der Relevanz eines eventuellen Effektmodulators (Schweregrad). Hier liegt kein relevanter Einfluss vor, so dass auch keine Konsequenzen zu ziehen waren. <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichen</p>	

7.18 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	24.08.2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin (Brintellix®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Vortioxetin (Brintellix®) ist zugelassen zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie unterteilt die G-BA je nach Schweregrad der Erkrankung in: keine Arzneimitteltherapie für leichte Episoden bzw. die Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) für mittelgradige und schwere Episoden. Bei schweren Episoden soll zudem eine psychotherapeutische Behandlung angeboten werden.</p> <p>Das IQWiG unterteilt bei seiner Bewertung in zwei Fragestellungen hinsichtlich einer Akut- und einer Erhaltungstherapie. Für beide Fragestellungen sowie alle Schweregrade einer Major Depression sieht das Institut einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für leichte Episoden der Akuttherapie sowie die Erhaltungstherapie hat der Hersteller keine Daten vorgelegt. Für mittelgradige und schwere Episoden der Akuttherapie ist nach Auffassung des IQWiG die vom pU vorgenommene Auswahl von Studien für den durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich nicht adäquat.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ist nicht nachvollziehbar</p> <p>1. Die Festlegung der Teilpopulation „leichten depressiven Episoden“ mit „keine Arzneimitteltherapie“ als zVT ist höchst unlogisch</p> <p>Für die vom G-BA definierte Patientenpopulation mit leichten depressi-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ven Episoden argumentierte der Hersteller ausgehend von der vom G-BA herangezogenen deutschen S3-Leitlinie, dass in solchen Fällen nicht generell ein Antidepressivum empfohlen wird, weshalb er diese Teilpopulation in seinem Dossier nicht berücksichtigte. In der S3-Leitlinie heißt es hierzu:</p> <p><i>„Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.“</i></p> <p>Nach Auffassung des vfa folgt damit die vom G-BA vorgenommene Bildung einer zusätzlichen Teilpopulation der Patienten mit leichten depressiven Episoden einem abstrakten Formalismus. Die Festlegung „keine Arzneimitteltherapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation erscheint hier zudem höchst unlogisch und damit nicht nachvollziehbar.</p> <p>Sofern in einer besonderen Behandlungssituation und nach kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gemäß der zitierten deutschen S3-Leitlinie eine Therapie mit Antidepressiva begonnen werden sollte, so sollte gemäß dieser Vorgabe auch mit entsprechenden Antidepressiva und nicht mit „keine Arzneimitteltherapie“ verglichen werden. Ein Vergleich gegen „keine Arzneimitteltherapie“ setzt wiederum eine abweichende therapeutische Situation voraus, wo auch Vortioxetin als Antidepressivum nicht einzusetzen wäre.</p> <p>Auch die Argumentation des IQWiG zu diesem Sachverhalt erscheint damit höchst irritierend. Das Institut bemüht sich offensichtlich (wie bereits in anderen Verfahren) die Festlegung des G-BA zu unterstützen und stellt wie folgt fest:</p> <p><i>„Diesem Vorgehen wurde nicht gefolgt. Es ist richtig, dass Antidepressiva nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten Episoden eingesetzt</i></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde unter Berücksichtigung der in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von leichten depressiven Episoden dahingehend konkretisiert, dass bei leichten depressiven Episoden im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung in der Regel von einer depressionsspezifischen Therapie abgesehen werden kann:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer leichten Episode einer Major Depression:</p> <p>Beobachtendes Abwarten (zur Behandlung leichter depressiver Episoden ist in der Regel keine Arzneimitteltherapie erforderlich).</p> <p>Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis ist eine medikamentöse therapeutische Intervention in der Krankheitssituation „leichte Episode einer Major Depression“ medizinisch in der Regel nicht indiziert. Das zugelassene Anwendungsgebiet schließt jedoch den Einsatz von Vortioxetin bei Patienten mit leichter Episode einer Major Depression nicht aus. Da diese Patienten in den vorgelegten Studien nicht untersucht wurden, liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin bei leichten Episoden einer Major Depression vor. Ein Zusatznutzen für dieses Patientenkollektiv gilt daher als nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>werden sollen [34]. Laut Fachinformation ist Vortioxetin aber auch bei Patienten mit leichten Episoden zugelassen [3] und könnte unter einer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses [34] gegebenenfalls eingesetzt werden. Eine Prüfung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (keine Arzneimitteltherapie) wäre deshalb grundsätzlich möglich gewesen.“</i></p> <p>2. Die Festlegung der Teilpopulation „Leichte Episode einer Major Depression“ mit der zVT „keine Arzneimitteltherapie“ ist widersprüchlich zu bestehenden Klassifikationen.</p> <p>Der bewertete Wirkstoff Vortioxetin (Brintellix®) wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen [1]. Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Schwere der Episode der Major Depression die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [2]:</p> <p><i>„Leichte Episode einer Major Depression: Zur Behandlung leichter depressiver Episoden sind Antidepressiva in der Regel nicht erforderlich: keine Arzneimitteltherapie.</i></p> <p><i>Mittelgradige Episode einer Major Depression: Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).</i></p> <p><i>Schwere Episode einer Major Depression: Die Arzneimitteltherapie erfolgt mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.“</i></p> <p>Gemäß dem internationalen Klassifikationssystem ICD-10 (International Classification of Diseases) wird eine depressive Episode wie folgt beschrieben [3]:</p> <p><i>„Bei den typischen leichten (F32.0), mittelgradigen (F32.1) oder schweren (F32.2 und F32.3) Episoden leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert. Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von so genannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. Abhängig von Anzahl und Schwere der Symptome ist eine depressive Episode als leicht, mittelgradig oder schwer zu bezeichnen.</i></p> <p><i>Leichte depressive Episode (F32.0): Gewöhnlich sind mindestens zwei oder drei der oben angegebenen Symptome vorhanden. Der betroffene Patient ist im Allgemeinen davon beeinträchtigt, aber oft in der Lage, die meisten Aktivitäten fortzusetzen.</i></p> <p><i>Mittelgradige depressive Phase (F32.1): Gewöhnlich sind vier oder mehr der oben angegebenen Symptome vorhanden, und der betroffene Patient hat meist große Schwierigkeiten,</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>alltägliche Aktivitäten fortzusetzen.</i></p> <p><i>Schwere depressive Episode (F32.2): Eine depressive Episode mit mehreren oben angegebenen, quälenden Symptomen. Typischerweise bestehen ein Verlust des Selbstwertgefühls und Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld. Suizidgedanken und -handlungen sind häufig, und meist liegen einige somatische Symptome vor.“</i></p> <p>In der S3-Leitlinie [4] wird eine leicht abgewandelte Form der Einteilung verwendet:</p> <p><i>„Leichte depressive Episode: mindestens zwei Hauptsymptome wie z.B. depressive Stimmung und Antriebsmangel und zwei Zusatzsymptome wie z.B. Schuldgefühle und Schlafstörungen</i></p> <p><i>Mittelgradige depressive Phase: zwei Hauptsymptome und mindestens drei, höchstens aber vier weitere Symptome</i></p> <p><i>Schwere depressive Episode: alle drei Hauptsymptome und mindestens vier zusätzliche Symptome, Außerdem müssen die Beschwerden mindestens über zwei Wochen anhalten“</i></p> <p>Gemäß zählen zu den Hauptsymptomen depressiver Episoden die folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • depressive, gedrückte Stimmung 	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Interessenverlust und Freudlosigkeit• Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkung <p>Als Zusatzsymptome gelten die folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none">• verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit• vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen• Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit• negative und pessimistische Zukunftsperspektiven• Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen• Schlafstörungen• verminderter Appetit <p>Die ebenfalls verwendete DSM-IV-Klassifikation definiert die Major Depressive Episode als Auftreten von 5 von 9 dort entsprechend beschriebenen Symptomen [5]. Die Unterteilung in leicht, mittelgradig und schwer findet dort ebenfalls Verwendung, jedoch ist diese nicht wie bei der ICD-10-Klassifikation an eine zusätzlich definierte Anzahl von Symptomen geknüpft [3] sondern beschreibt die Schwere der Symptomatik [5]. Dieses ändert sich nicht durch den Übergang zu der DSM-5-Klassifikation [6]. Im DSM-5 werden beide Klassifikationssysteme gleich gestellt, ungeachtet der Anzahl der für die Diagnosestellung erforderlichen Symptome. Dennoch beschreiben sie nicht die gleichen Patienten. In der ICD-10-Klassifikation wird der Terminus „majore Depression“</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>lediglich bei Patienten mit einer schweren depressiven Episode verwendet, nicht bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen depressiven Episode. Noch deutlicher wird der Unterschied bei Betrachtung der Empfehlungen zur Pharmakotherapie in den jeweiligen Leitlinien.</p> <p>In der vom G-BA zitierten S3-Leitlinie für die Unipolare Depression [4] wird für eine leichte depressive Episode eine Pharmakotherapie nicht generell empfohlen. Hingegen ist eine Pharmakotherapie bei einer leichten Episode einer Major Depression entsprechend der Leitlinie der American Psychiatric Association durchaus indiziert [7].</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung folgt die zweckmäßige Vergleichstherapie [2] den Leitlinien der DGPPN, denen die ICD-10-Klassifikation zugrunde liegt. Die sich aus der Fachinformation ergebenden Patientenpopulationen werden hingegen aus der DSM-IV/DSM-5-Klassifikation abgeleitet. Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht dieses. Damit zeigt sich eine offensichtliche Diskrepanz zwischen dem Bezug der vom G-BA benannten Patientenpopulationen und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <table border="1" data-bbox="152 1107 1081 1390"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="152 1107 1081 1139">Patientenpopulation: DSM IV / DSM-5</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="152 1139 772 1219">←</th> <th data-bbox="772 1139 1081 1219">Patientenpopulation gemäß G-BA [2]</th> </tr> <tr> <th data-bbox="152 1219 465 1291">Therapie nach APA-Leitlinie [7]</th> <th data-bbox="465 1219 772 1291">DSM-IV/DSM-5 [5, 6]</th> <th data-bbox="772 1219 1081 1291">Patientenpopulation gemäß G-BA [2]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1291 465 1390">Antidepressivatherapie</td> <td data-bbox="465 1291 772 1390">Leichte Episode einer major Depression ≥ 5 Symptome leicht-</td> <td data-bbox="772 1291 1081 1390">Leichte Episode einer major Depression</td> </tr> </tbody> </table>	Patientenpopulation: DSM IV / DSM-5			←		Patientenpopulation gemäß G-BA [2]	Therapie nach APA-Leitlinie [7]	DSM-IV/DSM-5 [5, 6]	Patientenpopulation gemäß G-BA [2]	Antidepressivatherapie	Leichte Episode einer major Depression ≥ 5 Symptome leicht-	Leichte Episode einer major Depression	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA sind neben dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, welche sich aus Evidenzsynopse ergeben, patienten- und versorgungsrelevante Aspekte der ambulanten Arzneimitteltherapie in die Beratungen eingeflossen.</p> <p>Nach der S3-Leitlinie sind Antidepressiva nicht generell in der Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden sinnvoll.</p>
Patientenpopulation: DSM IV / DSM-5													
←		Patientenpopulation gemäß G-BA [2]											
Therapie nach APA-Leitlinie [7]	DSM-IV/DSM-5 [5, 6]	Patientenpopulation gemäß G-BA [2]											
Antidepressivatherapie	Leichte Episode einer major Depression ≥ 5 Symptome leicht-	Leichte Episode einer major Depression											

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ter Ausprägung		
Antidepressivatherapie	Mittelgradige Episode einer major Depression ≥ 5 Symptome mittlerer Ausprägung	Mittelgradige Episode einer major Depression	
Antidepressivatherapie	Schwere Episode einer major Depression ≥ 5 Symptome schwerer Ausprägung	Schwere Episode einer major Depression	
zVT: ICD-10 / DGPPN			
zVT gemäß G-BA [2]	→		
zVT gemäß G-BA [2]	Therapie nach DGPPN-Leitlinie [4]	ICD-10 [3]	DGPPN (mod. nach ICD-10) [4]
keine Arzneimitteltherapie	Keine Arzneimitteltherapie	Leichte depressive Episode 2-3 Symptome	Leichte depressive Episode =2 HS + =2 ZS Σ=4

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SSRI	Antidepressivatherapie	Mittelgradige depressive Episode ≥4 Symptome	Mittelgradige depressive Episode =2 HS + =3-4 ZS Σ=5-6	
SSRI	Antidepressivatherapie + Psychotherapie	Schwere depressive Episode mehrere der oben angegebenen, quälenden Symptome	Schwere depressive Episode =3 HS + =≥4 ZS Σ≥7	
<p>HS=Hauptsymptom ZS=Zusatzsymptom</p> <p>3. Eingrenzung auf die Wirkstoffklasse der SSRI ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Gemäß dem Modul 3 des Herstellers lässt sich die Begründung des G-BA zur Definition der Vergleichstherapie wie folgt ableiten:</p> <p><i>„Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da ein „leichter Trend“ für eine Empfehlung in den Leitlinien bestünde (...).“</i></p>				

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Festlegung des G-BA wäre es zunächst zwingend erforderlich, die tragenden Gründe einer Feststellung des „leichten Trends“ zu erfahren, da daraus insb. die gleichermaßen unterstellte Zweckmäßigkeit dieser Arzneimitteloption für alle regelhaften Situationen der Versorgung gegeben zu sein scheint.</p> <p>Das vorliegende Verfahren zeigt wiederholt in aller Deutlichkeit, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere, um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Es ist zudem kritisch zu hinterfragen, inwieweit einzig ein „leichter Trend“ vom G-BA als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse ausgelegt werden kann, wonach weitere therapeutische Optionen anscheinend nicht mehr zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören sollen. Solange hierfür keine nachvollziehbare Argumentation des G-BA vorliegt, scheint der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für sich andere Maßstäbe an die Beurteilung des Standes der wissenschaftlichen anzuwenden, als dies</p>	<p>Zusammengenommen erfüllen die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen der Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer, noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva, reversiblen und irreversiblen Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Agomelatin, Trazodon, Lithiumsalze sowie Phytopharmaka unter Berücksichtigung der Evidenz, der Fachinformationen und weiterer Zulassungsunterlagen sowie der Erfahrungen in der praktischen Anwendung nicht die Kriterien für eine zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“.</p> <p>Die Wirkstoffgruppe der SSRI hat dagegen eine umfangreiche Evidenz- und Leitlinien-Beleglage, ist als primäre Therapie für die ganz überwiegende Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet „Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen“ vorrangig einzusetzen und darüber hinaus in der praktischen Anwendung bewährt und etabliert. Daher sind die SSRI für Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von den pharmazeutischen Unternehmen verlangt wird.	
<p>IQWiG bewertet Ähnlichkeit der Studien nicht – damit keine Aussage möglich, ob Studienpool „unvollständig“ bzw. „inadequate eingeschränkt“, da keine Bewertung ob sich betreffende Studien tatsächlich für gemeinsame Betrachtung in einem indirekten Vergleich eignen</p> <p>Das IQWiG hält den vorgelegten indirekten Vergleich des Herstellers (24 Studien) für ungeeignet und begründet dies maßgeblich damit, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt hat. Diese Einschränkung entstand aus der Sicht des IQWiG aufgrund einer ungeeigneten Strategie des Herstellers zum Umgang mit Heterogenität bzw. dem damit anschließenden Ziel der Erreichung der Ähnlichkeitsannahme für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien. Der Hersteller hatte dabei versucht zunächst die vorliegende Heterogenität der Studien mit Vortioxetin über die Regionalität im Rahmen der Studienselktion zu kontrollieren. Er wendete gleiches Vorgehen nachfolgend bei Studien mit der zVT an, um damit die Vergleichbarkeit (Ähnlichkeit) sowie Übertragbarkeit der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien zu erreichen.</p> <p>Des Weiteren stellt das IQWiG aber auch fest, dass der Studienpool des pU bereits vor der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich potenziell unvollständig war, da 3 weitere Studien in der Vollständigkeitsprüfung des IQWiGs identifiziert wurden, die der Hersteller nicht berücksichtigt hätte (Mathews 2015, Brown 2005, CREATE). Die Nichtberücksichtigung dieser 3 zusätzlich potenziell relevanten Studien mit Citalopram wird ebenfalls als Begründung dafür angeführt, dass der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekte Vergleich ungeeignet sei.</p> <p>Darüber hinaus stellt das IQWiG fest, dass der Hersteller 4 Studien eingeschlossen hat, die sich aber aufgrund einer nicht zulassungskonformen Dosierung nicht zur Beantwortung der Fragestellung eignen würden (Vortioxetin-Studien 303 und 304, Citalopram-Studien Fraguas 2009 und 97205).</p> <p><i>„Insgesamt weist aber die Herangehensweise des pU zur Auswahl der Studien für den indirekten Vergleich substanzielle Mängel auf, sodass sich der indirekte Vergleich des pU nicht zur Untersuchung des Zusatznutzens eignet. Dies lag maßgeblich daran, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt hat und damit die vorliegende Evidenz unvollständig berücksichtigte (siehe Abschnitt 2.3.1.3). Hinzu kam, dass der Studienpool des pU bereits vor der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich zum einen potenziell unvollständig war, zum anderen aber auch Studien beinhaltete, die aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierungen nicht relevant sind.“ (S. 11)</i></p> <p>Das IQWiG überprüft die Eignung aller vorgelegten Studien bzw. die 3 vom Hersteller nicht berücksichtigten Studien mit Citalopram hinsichtlich ihrer Relevanz für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung und stellt fest, das 20 von 24 RCT mit Vortioxetin oder Citalopram hinsichtlich der untersuchten Population, Dosierung sowie Laufzeit grundsätzlich geeignet waren, die Fragestellung der Akuttherapie zu beantworten. Dies gelte ebenso für die 3 vom Hersteller nicht berücksichtigten Studien mit Citalopram. Dabei weist das IQWiG jedoch darauf hin, dass auf eine Überprüfung der Ähnlichkeit all dieser Studien verzichtet wurde, weil bereits die Auswahl der Studien für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs nicht adäquat war.</p>	<p>Die vom Unternehmer vorgenommene Selektion der Studien führte insgesamt dazu, dass nur 3 der 14 Studien mit Vortioxetin und 4 der 10 Studien mit Citalopram berücksichtigt wurden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ließ unberücksichtigt, dass sich unter den Studien, die er nicht den Kategorien „Studien mit vorwiegend europäischen Patienten“ oder „Studien mit Patienten aus den USA“ zuordnete, noch 5 weitere Studien mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %) finden. Die Teilpopulationen der europäischen Patienten aus diesen Studien wurden nicht in die Analyse einbezogen. Es wurden weder patientenindividuelle Daten noch Sensitivitätsanalysen herangezogen, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch den Ausschluss dieser Studien zu untersuchen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Die potenziell relevanten RCT mit Vortioxetin und Citalopram waren hinsichtlich der untersuchten Population, Dosierung von Vortioxetin oder Citalopram und der Laufzeit grundsätzlich geeignet, die Fragestellung der Akuttherapie zu beantworten. Es wurde jedoch nicht geprüft, ob sie die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo erfüllen, da das Vorgehen des pU bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs nicht adäquat war. Gleiches gilt für die zusätzlichen potenziell relevanten Studien mit Citalopram.“ (S. 14)</i></p> <p>Dem Vorgehen des IQWiG die Ähnlichkeitsannahme an dieser Stelle nicht zu überprüfen kann nicht gefolgt werden, denn die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für die in einen indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ist eine wesentliche Grundlage für valide Ergebnisse zum Zusatznutzen. Eine Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme wäre demnach unbedingt notwendig gewesen, <u>um einschätzen zu können, ob sich die „potenziell relevanten Studien für die Fragestellung“ überhaupt für eine gemeinsame Betrachtung in einem indirekten Vergleich eignen. Erst nach einer solchen Bewertung der Ähnlichkeit wären Aussagen seitens des IQWiGs zur „Unvollständigkeit“ bzw. „inadequaten Einschränkung“ des Studienpools überhaupt möglich gewesen, da nur dann abzuschätzen wäre, inwieweit diese Einschränkungen das Ergebnis eines adäquaten indirekten Vergleichs hätten maßgeblich beeinflussen können.</u></p> <p>Das IQWiG hätte hier demnach zunächst die Ähnlichkeit bewerten müssen, um sicherzustellen, dass sich die vom IQWiG identifizierten „potenziell relevanten Studien“ tatsächlich hinsichtlich der Ähnlichkeit eignen um in einen indirekten Vergleich zusammengefasst zu werden. Dies gilt sowohl für die 3 vom Hersteller nicht berücksichtigten Studien mit Citalopram, wie auch für alle anderen Studien des indirekten Ver-</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer überprüfte lediglich für die Faktoren Dosis und Region, ob diese die Heterogenität in den Studien zu Vortioxetin erklären können. Zudem beschränkte er sich ausschließlich auf den Endpunkt „Veränderung der depressiven Symptomatik“. Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht geprüft, inwieweit andere Faktoren (z. B. Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht oder möglicherweise sogar die Interaktion verschiedener Faktoren) die Heterogenität erklären können und ob diese Heterogenität bei weiteren Endpunkten vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führte mehrere Gründe an, die aus seiner Sicht der „regionalen Heterogenität“ zugrunde liegen können. Diese Gründe beinhalten z. B. ethnisch genetische Faktoren und Unterschiede in der Studiendurchführung, in der Patientenrekrutierung und den Gesundheitssystemen. Der pharmazeutische Unternehmer untersuchte jedoch nicht, welche dieser einzelnen Faktoren gegebenenfalls die „regionale Heterogenität“ erklären können und somit bei der Auswahl der Studien für die Meta-Analysen für den indirekten Vergleich anstelle des Konstrukts „Regionalität“ vorzuziehen gewesen wären.</p> <p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichs, die der Hersteller aufgrund von Heterogenitäts- bzw. Ähnlichkeitsüberlegungen in eigener Art und Weise selektiert bzw. ausgeschlossen hat. Da sich das IQWiG hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studien nicht positioniert, kann es demnach auch abschließend keine Aussagen darüber treffen, wie sich das aus der Sicht des IQWiG falsche Vorgehen des Herstellers auf ein tatsächliches „wahres“ Gesamtergebnis des indirekten Vergleichs auswirken könnte. Denn es scheint dadurch nicht ausgeschlossen, dass das IQWiG nach einer eigenen Bewertung der Ähnlichkeit der Studien, den Studienpool in gleicher Weise eingeschränkt hätte, wie der Hersteller – jedoch auf Grundlage eines anderen (eigenen) Vorgehens. Eine ausführliche Untersuchung der Ähnlichkeit mit dem Zweck der Feststellung der Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich, hätte demnach jeder weiteren Kritik an der Analysestrategie (Umgang mit Heterogenität und Einschränkung des Studienpools) des Herstellers vorangehen müssen. Schlussendlich besteht dadurch noch immer die Möglichkeit, dass es sich bei den vorgelegten Ergebnissen des indirekten Vergleichs des Herstellers um valide Aussagen zum Zusatznutzen des Wirkstoffs handelt.</p> <p>Zusammenfassend ist vom IQWiG eine detaillierte Bewertung der Ähnlichkeit aller potenziell relevanten Studien zu fordern, um die proklamierte „Unvollständigkeit“ bzw. „inadequate Einschränkung“ des Studienpools abschließend bewerten zu können.</p>	
<p>IQWiG führt keine eigenen Berechnungen bei indirekten Vergleichen durch – Vorgehen damit inkonsistent zur Bewertungspraxis bei direkten Vergleichen – eigene Berechnungen des IQWiG notwendig vor dem Hintergrund fehlender Standards zur Bestimmung von Studieneignung / Ähnlichkeit sowie Umgang mit Heterogenität</p> <p>Das IQWiG kritisiert wie oben ausführlich beschrieben, das Vorgehen des Herstellers bei der Zusammenstellung des Studienpools für den</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indirekten Vergleich. Zum einen sei der Studienpool inadäquat eingeschränkt worden aufgrund einer ungeeigneten Strategie des Herstellers zum Umgang mit Heterogenität bzw. dem damit anschließenden Ziel der Erreichung der Ähnlichkeitsannahme für die in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien. Des Weiteren sei der Studienpool des pU bereits vor der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich potenziell unvollständig gewesen, da 3 zusätzlich potenziell relevante Studien mit Citalopram in der Vollständigkeitsprüfung des IQWiGs identifiziert wurden, die der Hersteller nicht berücksichtigt hätte. Darüber hinaus hätte der Hersteller auch 4 Studien eingeschlossen, die sich aber aufgrund einer nicht zulassungskonformen Dosierung nicht zur Beantwortung der Fragestellung eignen würden.</p> <p>Wie oben ausführlich diskutiert kann nicht nachvollzogen werden, warum das IQWiG keine detaillierte Bewertung der Ähnlichkeit aller potenziell relevanten Studien durchführt, da nur durch diese die vom IQWiG proklamierte „Unvollständigkeit“ bzw. „inadequate Einschränkung“ des Studienpools mit folgendem maßgeblichem Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs abschließend zu bewerten ist.</p> <p>Des Weiteren kann aber auch nicht nachvollzogen werden, warum das IQWiG keine darüber hinausgehende Bewertung des indirekten Vergleichs vornimmt. Mit Blick auf die 4 vom Hersteller eingeschlossenen, für die Fragestellung jedoch nicht relevanten Studien, muss hinterfragt werden, warum das IQWiG keine eignen Berechnungen unter Ausschluss dieser Studien vornimmt. Solch ein Vorgehen ist gängige Praxis in IQWiG Nutzenbewertungen, wenn mehrere direktvergleichende Studien bewertet werden, die nur teilweise den Anforderungen der Fragestellung entsprechen. Es ist nicht nachvollziehbar, warum nicht das gleiche Vorgehen auch bei der Bewertung indirekter Vergleiche gelten sollte. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der zusätzlichen An-</p>	<p>Die Herangehensweise zur Studienauswahl für den indirekten Vergleich war methodisch nicht nachvollziehbar. Eine weitergehende Auswertung des indirekten Vergleichs kann daher keine verwertbaren Aussagen zum Zusatznutzen erbringen.</p> <p>Das IQWiG wurde mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten ergänzenden Auswertungen des indirekten Vergleichs beauftragt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>forderungen bedeutsam, die an einen indirekten Vergleich gestellt werden. Hierbei muss der Hersteller beispielsweise Entscheidungen zur Ähnlichkeit der Studien treffen (unter Einhaltung der Homogenität und ggf. Konsistenz), um valide Ergebnisse zu gewährleisten. Bisher existieren jedoch keine methodischen Standards, die dem Hersteller Hilfestellung geben diese Entscheidungen sachgerecht zu treffen. Kommt ein Hersteller beispielweise bei der Überprüfung der Ähnlichkeit zu einer anderen Einschätzung als das IQWiG wird schnell der gesamte indirekte Vergleich verworfen ohne das seitens des IQWiGs Anstrengungen unternommen werden, den indirekten Vergleich unter Ausschluss der als unähnlich bewerteten Studien neu zu berechnen. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür liefert die Nutzenbewertung von Dimethylfumarat. Jedoch hatte auch hier der Hersteller versucht (im Umgang mit vorliegender Heterogenität) die Ähnlichkeit für die in den indirekten Vergleich eingeschlossen Studien über Studienelektion zu erreichen – eine Strategie, die das IQWiG als ungeeignet bewertete ohne eigene Berechnungen anzustellen.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für den pharmazeutischen Unternehmer die IQWiG-Entscheidungen zum adäquaten Studienpool bei indirekten Vergleichen nicht vorhersehbar sind. Zum einen stellen Bewertungen, ob eine Studie überhaupt für die Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden kann, Einzelfallentscheidungen dar und es besteht damit stets zum gewissen Maße ein dem Hersteller unbekannter Interpretationsspielraum seitens des IQWiG. Zum anderen existieren zur Bewertung der Ähnlichkeit eines potenziellen Studienpools vor allem in Verbindung mit einem geeigneten Umgang mit Heterogenität keine allgemein anerkannten und publizierten Standards. Diese Sachlage führte in der Vergangenheit in fast allen Fällen zur Ablehnung der indirekten Vergleiche, insbesondere bei Vergleichen in die viele Studien eingingen. Vor diesem Hintergrund ist zu fordern, dass</p>	<p>Die ergänzenden Unterlagen beinhalten Auswertungen der Endpunkte „Ansprechen“ und „Remission“ anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit $\geq 80\%$ Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram, der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert.</p> <p>Weitere Analysen wurden zur Berechnung der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat für die Endpunkte Ansprechen und Remission durchgeführt, außerdem wurde eine zusätzliche Auswertung zum Endpunkt „Veränderung der kognitiven Fähigkeiten“ vorgelegt. Diese Analysen basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit wie oben dargelegt ungeeigneten Studienpool wie die Analysen im Dossier.</p> <p>Diese Analysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens für Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen unverändert substantielle Mängel auf und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG in Zukunft, wie auch bei direkten Vergleichen, eigene Berechnungen auf Grundlage der im Dossier vorgelegten Daten erstellt, um die aus seiner Sicht auftretenden Einschränkungen der Aussagekraft vorgelegter indirekter Vergleiche zu adressieren.</p>	
<p>Fazit zum Umgang mit indirekten Vergleichen</p> <p>Die Antizipierbarkeit des methodischen Vorgehens des IQWiG bei der Bewertung indirekter Vergleiche ist bei einer zunehmenden Zahl an Studien (wie im vorliegenden Verfahren) nicht gegeben.</p> <p>Die Machbarkeit der Vorlage eines für das IQWiG adäquaten indirekten Vergleiches ist nicht gewährleistet, da zum Zeitpunkt der Beratung zur Dossiererstellung keine konkreten Vorgaben zur Bewertung der Eignung bzw. Ähnlichkeit eines potenziellen Studienpools vor allem in Verbindung mit einem geeigneten Umgang mit Heterogenität seitens des G-BA / IQWiGs gegeben wurden. Des Weiteren gibt die Nutzenbewertung des IQWiG im jetzigen Stellungnahmeverfahren auch keine Hinweise zur Eignung der vorgelegten Studien für den indirekten Vergleich, sodass auch keine erfolgversprechenden Nachbesserungen seitens des pU möglich sind. Das Stellungnahmeverfahren verfehlt in diesem Punkt den Zweck.</p> <p>Eine Ablehnung des indirekten Vergleichs stellt sich als unverhältnismäßig dar, da angesichts des umfangreichen Studienpools und der damit verbundenen Herausforderungen, bereits einzelne kleine Abweichungen zum Vorgehen (bzw. zur Einschätzung) des IQWiG zu einer Nichtberücksichtigung der gesamten vorgelegten Evidenz führen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund bedenklich, dass das IQWiG hier keine eigenen Berechnungen anstellt, wie es in anderen Verfahren mit direktvergleichender Evidenz regelhaft der Fall ist (z. B. eigene Berechnungen nach dem Ausschluss der gemäß IQWiG „nicht relevanten Stu-</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dien“). Damit unterscheidet sich die Bewertungspraxis grundlegend von der solcher Verfahren, in denen direkte Evidenz vorgelegt wurde. Aus Sicht des vfa, ist eine verfahrenstechnische Grundlage für eine solche unterschiedliche Bewertungspraxis (direkter Vergleich vs. indirekter Vergleich) nicht gegeben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Lundbeck GmbH Deutschland, Fachinformation Brintellix, Stand: Februar 2015.
- [2] G-BA 2014, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2015-05-01-D-162 Vortioxetin <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>, Zugriff: 2015-08-07.
- [3] ICD-10 Code, F32.-, depressive Episoden, <http://www.icd-code.de/icd/code/F32-.html>, Zugriff: 2015-08-07.
- [4] S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie, Konsultationsfassung, 20.07.2015. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-konsultation.pdf>, Zugriff: 2015-08-07.
- [5] American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 1994. <http://www.terapiacognitiva.eu/dwl/dsm5/DSM-IV.pdf>, Zugriff: 2015-08-07.
- [6] American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, 2013. <http://www.terapiacognitiva.eu/dwl/dsm5/DSM-5.pdf>, Zugriff: 2015-08-07.
- [7] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 152 p. [1170 references]. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24158>, Zugriff: 2015-08-07.

7.19 Stellungnahme: Hr. Prof. Dr. Volz

Datum	15.08.2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Prof. Dr. H.-P. Volz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. H.-P. Volz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich möchte zu dem Punkt „Patientenrelevante Endpunkte“ Stellung nehmen.</p> <p>Die Reduktion der depressiven Symptomatik ist das Ziel jeder antidepressiven Therapie. Bei Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Antidepressivums hat sich hier der Unterschied zwischen zweier Interventionen in Form einer Punktdifferenz einer Depressionsskala (meist Hamilton Depression Scale [HAMD] oder Montgomery-Asberg-Depression-Scale [MADRS]) etabliert, wobei die Frage des klinisch relevanten Unterschieds zwischen zwei unterschiedlichen Interventionen ein wichtiger zu definierender Punkt ist, über den in der Wissenschaft derzeit kein Konsens besteht.</p> <p>Unabhängig hiervon ist aber für den Patienten nicht entscheidend, ob er sich bei einer Intervention drei oder vier MADRS-Punkte mehr bessert als unter einer anderen Intervention, vielmehr ist für ihn <i>entscheidend</i> (und dies ist es auch für den behandelnden Arzt), ob er sich deutlich bessert oder gar nahezu depressionsfrei wird.</p> <p>Übertragen auf die Begrifflichkeit klinischer Studien lauten die analogen Begriffe Response und Remission.</p> <p>Diese Sichtweise hat sich inzwischen auch in Leitlinien und einschlägigen Publikationen etabliert, im Folgenden sollen exemplarisch hierfür einige Beispiele genannt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Melander et al. (2008) weisen (nach Analyse aller Zulassungsstudien von SSRI und SNIR zwischen 1984 und 2003) darauf hin, dass neben dem Unterschied der Depressionsskalenwerte 	<p>Die Ausführungen zu den patientenrelevanten Endpunkten werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar sind.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Der Zusatznutzen wird festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte gemäß 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO (<u>Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität</u>).</p>

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. H.-P. Volz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die <i>Response</i> ebenfalls evaluiert werden sollte, die alleinige Analyse der Depressionsskalenwert unterschiede genüge keinesfalls.</p> <ul style="list-style-type: none">- Zajecka (2003) hat die wesentlichen Kriterien zur Beurteilung eines Therapieerfolgs während einer antidepressiven Pharmakotherapie zusammengefasst: Wichtigstes Therapieziel sei die <i>Remission</i> (nur hierdurch sei die Einschränkung einer Depression tatsächlich überwindbar und die Patienten könnten auch funktional – Arbeit, Familie, soziale Interaktionen – eine tatsächliche Besserung erfahren). Während der Therapie sollte allerdings zunächst festgestellt werden, ob nach vier- bis sechswöchiger Therapie eine <i>Response</i> eintritt, tritt diese bis zu diesem Zeitpunkt nicht ein, sollte die Dosis des Antidepressivums maximiert werden. Tritt die <i>Response</i> nach weiteren zwei bis vier Wochen weiterhin nicht ein, sollte das Antidepressivum gewechselt werden. Die <i>Response</i> ist also nach Zajecka der entscheidende frühe Wegweiser auf dem Weg zur <i>Remission</i>.- Eine Untersuchung aller publizierten Citalopram Studien zur Behandlung der Depression ergab, dass die Endpunkte <i>Response</i> und <i>Remission</i> die mit Abstand am häufigsten genannten Endpunkte in den Studien waren (Kreimendahl et al., 2014). Somit zeigt sich hier sehr eindrücklich zum einen eine Priorisierung von Wirksamkeitsparametern vor Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit per se, als auch eine Priorisierung der Endpunkte <i>Response</i> und <i>Remission</i> innerhalb der Wirksamkeitsparameter. Die bevorzugt eingesetzten Skalen waren hierbei die HAMD und die MADRS Skala.- Duru und Fantino (2008) weisen – neben der Feststellung, dass die MADRS und die HAMD die Goldstandards unter den De-	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. H.-P. Volz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pressions-Skalen sind – darauf hin, dass <i>Response</i> und <i>Remission</i> sind die am häufigsten gebrauchten Outcomes sind, wobei die <i>Response</i> eine Übergangsform zur symptomatischen Genesung darstellt, während die <i>Remission</i> mit einem verbesserten Langzeit-Outcome assoziiert ist. Beide Endpunkte sind Parameter zur Messung der klinischen Relevanz in klinischen Studien zur Depression.</p> <ul style="list-style-type: none">- Neben diesen in erster Linie Theorie-getriebenden Überlegungen zeigte sich in einer Befragung von 12 Patienten und sieben Ärzten (Danner et al., 2011), dass die Patienten die <i>Response</i> (1), die Verbesserung kognitiver Funktionen (2) und die Reduktion von Angst (3) als die wichtigsten Endpunkte in der Therapie der Depression an. Die Ärzte bewerteten die <i>Remission</i> (1), Rückfall Prävention (2) und eine Verbesserung sozialer Funktionen (3) als die wichtigsten Behandlungsziele an.- Die EMA (2013) empfiehlt in ihrer „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression“ die Messung der Verbesserung der Depression anhand folgender Parameter vorzunehmen:<ul style="list-style-type: none">• Differenz Punktzahl zwischen Baseline und Studienende• Response ($\geq 50\%$ Verbesserung)• Remission• Anhand von reliablen Skalen: z.B. HAMD₁₇ oder MADRS- Die aktualisierte deutsche Nationale Versorgungsleitlinie zur Unipolaren Depression (DGPPN, 2012) beschreibt als allgemeine Behandlungsziele die Symptomverminderung bis hin zur <i>Remission</i> (S. 74). Übliches Hauptkriterium der Wirksamkeit der Behandlung und für die Entscheidung über das weitere thera-	

Stellungnehmer: Hr. Prof. Dr. H.-P. Volz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>apeutische Vorgehen sei in den meisten Studien und Leitlinien der Grad der Symptomreduktion des Patienten bzw. die <i>Remission</i>.</p> <p>Gerade diese Endpunkte sollte der GBA meines Erachtens nach – aus den geschilderten Gründen – berücksichtigen.</p> <p>Da es sich bei den bisher verwandten statistischen Maße (im wesentlichen Risk Ratios mit den zugehörigen Konfidenzintervalle) um recht abstrakte, statistische Maße handelt, könnten auch für viele Ärzte anschaulichere Maße zur Abschätzung der Relevanz des differenzierenden Effektes ergänzend verwendet werden, hier käme in erster Linie die Number needed to treat (NNT) in Betracht.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde)(2012): S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs-Leitlinie Unipolare Depression.
2. Danner, M.; Hummel, J. M.; Volz, F.; van Manen, J. G.; Wiegard, B.; Dintsios, C. M.; Bastian, H.; Gerber, A.; Ijzerman, M. J. (2011): Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. In: International journal of technology assessment in health care, Bd. 27, H. 4, S. 369-375.
3. Duru, G.; Fantino, B. (2008): The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. In: Current medical research and opinion, Bd. 24, H. 5, S. 1329-1335.
4. EMA (European Medicines Agency)(2013): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.
5. Melander, H.; Salmonson, T.; Abadie, E.; van Zwieten-Boot, B. (2008): A regulatory Apologia--a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. In: European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, Bd. 18, H. 9, S. 623-627.
6. Kreimendahl, F.; Wiesenmueller, S.; Kumm, S.; Kieseler, B.; Rychlik, R. (2014): Differenzierung und Ranking patientenrelevanter Endpunkte bei Major Depressive Disorder..
7. Zajecka, J. M. (2003): Treating depression to remission. In: The Journal of clinical psychiatry, Bd. 64 Suppl 15, S. 7-12.

7.20 Stellungnahme: Hr. Dr. von Zitzewitz

Datum	24. August 2015
Stellungnahme zu	Vortioxetin/Brintellix®
Stellungnahme von	Dr. med. Falk von Zitzewitz, Facharzt für Nervenheilkunde, Schillerplatz 7, 71638 Ludwigsburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grund meiner Stellungnahme:</p> <p>Als ehemaliger Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Nervenärzte (BVDN) in Baden-Württemberg, Vorsitzender der Genossenschaft KiNuP mittlerer Neckar (Kompetenznetz in Neurologie und Psychiatrie) e.G. und als Vertreter der niedergelassenen Ärzte im Arbeitskreis Psychiatrie des Landkreises Ludwigsburg möchte ich meine Stellungnahme abgeben, weil mir die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit psychischen Problemen am Herzen liegt.</p> <p>Außerdem habe ich ein elektronisches Patiententagebuch (Medicus®) entwickeln lassen, das es ermöglicht, die Wirksamkeit eines Medikaments oder einer Therapie über die enge Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patienten wesentlich genauer zu dokumentieren und zusätzlich die Compliance deutlich zu erhöhen:</p> <p>http://telemedizin.fokus.fraunhofer.de/index.php?id=27&pId=392&backPageNum=0&no_cache=1</p> <p>Für die Entwicklung dieses speziellen Dokumentationssystems erhielt ich vom Springer Verlag Medizin in Kooperation mit der Firma UCB den 1. Preis für Innovationen im Bereich niedergelassener Ärzte 2013.</p> <p>Die o.g. Bewertung des IQWiG zu Vortioxetin habe ich gelesen und mich über den inhaltlichen Mangel an klinischem Sachverstand gewundert. Die methodische Diskussion möchte ich bis auf einen Punkt anderen überlassen, will aber auf die inhaltliche Inkonsistenz der Argumentation kurz hinweisen dürfen.</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hält dem pU in seinem Bericht entgegen, die Psychotherapie als Therapiealternative nicht ausreichend gewürdigt zu haben. Natürlich ist die Psychotherapie ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung einer Depression. Aber eine Psychotherapie macht (klinisch) nur dann Sinn, wenn die Symptomremission der Depression weitgehend abgeklungen ist. Diesen Standpunkt vertritt das IQWiG selbst (auf www.gesundheitsinformation.de/kognitive-verhaltenstherapie.2405.de.html). Dort heißt es z.B. „Eine KVT erfordert viel Engagement und Eigeninitiative. Eine Therapie kann nur erfolgreich sein, wenn man aktiv an der Behandlung mitarbeitet und auch zwischen den Sitzungen an den eigenen Problemen arbeitet. Gerade bei schweren Erkrankungen, etwa einer ausgeprägten Depression oder Angststörung, kann dieses eine große Herausforderung bedeuten. Manchmal werden daher zunächst Medikamente eingesetzt, um die stärksten Symptome kurzfristig zu lindern und dadurch eine Psychotherapie erst zu ermöglichen.“</p> <p>Als niedergelassener Nervenarzt liegt mir die Versorgung meiner Patienten aus klinischer Sicht am Herzen. Vor diesem Hintergrund soll die nachfolgende Stellungnahme den nicht-ärztlichen Beteiligten im Stellungnahmeverfahren einen Einblick geben in die Komplexität des Krankheitsbildes Depression, in den sehr hohen Grad der notwendigen Patientenindividualisierung therapeutischer Konzepte und in die dringende Notwendigkeit von möglichst vielen Behandlungsalternativen – gerade im Bereich der Psychopharmakotherapie. Auf der Basis meiner Erfahrungen im therapeutischen Einsatz von Vortioxetin sehe ich für bestimmte, ausgewählte Patientengruppen eine bedeutsame Bereicherung des psychopharmakologischen Spektrums, die durch vorhandene Medikamente nicht komplett abgedeckt sind.</p> <p>Gerade im geronto-psychiatrischen Bereich ist schon mit einer Dosie-</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei einer schweren Episode einer Major Depression wurde bestimmt:</p> <p>Die Arzneimitteltherapie erfolgt, sofern indiziert, mit einem Antidepressivum aus der Wirkstoffgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Eine psychotherapeutische Behandlung soll angeboten werden.</p> <p>Psychotherapeutische Maßnahmen kommen je nach Schweregrad als zusätzliche Behandlung in Betracht. Da diese sowohl bei einer Vortioxetin-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgen kann, wird auf eine gesonderte Darstellung der Kosten der Psychotherapie verzichtet.</p> <p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram verwertbar.</p> <p>Eine psychotherapeutische Behandlung stellte bei den im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ein Ausschlusskriterium dar, bzw. wurden dazu keine Angaben gemacht.</p> <p>Auch bei einer Berücksichtigung des vorgelegten indirekten Vergleiches hätten daher keine Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, die zusätzlich eine psychotherapeutische Behandlung erhalten, getroffen werden können.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rung von 5 mg ein stimmungsstabilisierender Effekt zu erreichen. Das ist deshalb wichtig, weil die Patienten häufig multimorbid erkrankt sind und kardio-vaskuläre Erkrankungen den Einsatz der üblichen Antidepressiva stark eingeschränkt hatten. Der Verfasser behandelt gegenwärtig etwa 300 Patienten in 11 verschiedenen Altenpflegeheimen.</p>	<p>Die Patientengruppe, für die ein Therapiewechsel in Frage kommt, lässt sich anhand des Anwendungsgebiets von Vortioxetin nicht klar abgrenzen. Die EMA in ihrer Bewertung im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine gesonderte Zulassung für eine Population derjenigen Patienten, die unzureichend auf eine Therapie mit SSRI und SNRI angesprochen haben, abgelehnt.</p>
<p>Anforderungen an eine effiziente Antidepressivatherapie aus Sicht des Psychiaters/Nervenarztes</p> <p>1. Vorgeschichte der Patienten</p> <p>Bei einer fachärztlichen Anamnese werden gezielt alle die Faktoren erörtert und abgefragt, die Ursache psychischer Störungen sein könnten. Dabei sind neben der Familienanamnese mit genetischen Belastungen durch psychiatrische und/ oder neurologische Erkrankungen – selbstverständlich auch anderen bedeutenden Erkrankungsbildern – die lebensgeschichtliche Entwicklung, bisherige Vorerkrankungen und die bisherige Therapie wichtig.</p> <p>Depressionen lassen sich dabei häufig auf die Kindheit oder entwick-</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lungsrelevante Ereignisse und soziale Faktoren zurückführen. Häufig finden sich Phasen mit Depressionen, auch in Kombination mit psychosomatischen Beschwerden (beispielsweise aus dem orthopädischen Fachbereich mit Rückenschmerzen oder andere Schmerzzuständen), in der Vorgeschichte.</p> <p>2. Status bei Eintritt des Patienten mit Depression in die fachärztliche Therapie</p> <p>Sehr viele Patienten berichten, dass sie bereits seit vielen Jahren unter Depressionen leiden, dieses aber dem Hausarzt nicht mitgeteilt hätten, weil sie „es alleine“ schaffen wollten, sich geschämt hätten und/oder die Bedeutung völlig anders gesehen hätten. Manche Patienten haben auch keinen Hausarzt oder lehnen Arztberichte an den Hausarzt strikt ab.</p> <p>Häufig finden sich episodische Depressionen oder andere psychosomatische Beschwerdebilder in der Vorgeschichte, die bisher rein somatisch unter Ausschluss einer psychischen Mitbeteiligung gesehen und behandelt wurden, die dann plötzlich durch soziale Faktoren eskalieren.</p> <p>Bei diesen akuten Depressionen wird häufig primär der Hausarzt tätig und verschreibt in erster Linie Medikamente und leitet ggf. eine Arbeitsunterbrechung ein. Zusätzlich wird auch früh eine medizinische Rehabilitationsmaßnahme, aber auch eine Psychotherapie (vor einer fachärztlichen Konsultation) zusätzlich in Betracht gezogen. Der Patient kommt so mit einer längeren Krankschreibungszeit, einer begonnenen Medikamentenbehandlung, manchmal auch mit der Ablehnung einer „Kur“ oder seltener mit Ablehnung einer Berentung oder Ablehnung eines Antrags auf Schwerbehinderung in die Facharztpraxis.</p>	

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Manchmal hat der Patient auch schon einige Monate oder Jahre Erfahrung mit Psychotherapie, ohne dass diese zu einem Fortschritt geführt hatte.</p>	
<p>3. Ziel der psychiatrischen Behandlung</p> <p>Neben dem Erfassen der Familien-, Krankheits-, Eigen-, Sucht-, Medikamenten- und Therapieanamnese unter Einschluss der gegenwärtigen sozialen Faktoren muss zusammen mit dem Patienten ein Behandlungskonzept erstellt werden, mit dem die Förderung und Stärkung des Selbstvertrauens und der Abbau suizidaler Gedanken angestrebt wird. Gelingt dieses nicht gemeinsam, ist zukünftig mit einer mangelhaften Compliance zu rechnen. Konsequenz der geringen Compliance ist das Risiko eines Therapieabbruchs mit entsprechend negativer Perspektive für den weiteren Therapieverlauf und einer Chronifizierung der Depression.</p> <p>Nach häufig vorangegangener mehrmonatiger Krankschreibung muss die Behandlung beim Psychiater/ Nervenarzt hocheffizient sein. Neben der psychotherapeutischen Achse kommt dabei der medikamentösen Therapie ein hoher Stellenwert zu. Bei im Vergleich zur reinen Psychotherapie seltenen Arzt-Patientenkontakten muss die Antidepressivatherapie umfassend und sehr erfolgreich sein. Ein Klinikaufenthalt, eine medizinische Rehabilitationsmaßnahme („Kur“) oder sogar eine Frühberentung, manchmal auch Operationen, könnten so vermieden werden.</p> <p>Grundsätzlich können Antidepressiva als wirksam bezeichnet werden, wobei die Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit in den letzten Dekaden besonders im Fokus der Therapieoptimierung standen. Die anti-</p>	<p>Unter Berücksichtigung der besonderen Erfordernisse der Versorgung psychisch Kranker und unter Berücksichtigung der Argumente von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren hat der G-BA in seiner Bewertung besondere Aufmerksamkeit auf die zu Vortioxetin</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>depressive Therapie braucht darüber hinaus auch weiterhin verbesserte kardiale Sicherheit, verbesserte Alltagskompetenz und ein weiter verbessertes Ansprechverhalten.</p> <p>4. Behandlungserfahrungen mit Vortioxetin</p> <p>Ich habe Vortioxetin in meiner Praxis bisher bei über 130 Patienten in der Therapie u.a. bei schweren Depressionen eingesetzt. In der Praxis werden pro Quartal etwa 700 Patienten mit Depressionen unterschiedlicher Genese behandelt.</p> <p>Die meisten meiner Vortioxetin-Patienten (100 von 130) hatten eine komplexe Vorgeschichte und standen unter Vortherapie mit verschiedenen Antidepressiva (Citalopram, Escitalopram, Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Amitryptilin, Doxepin, Sertralin, Moclobemid, u.a.). Nicht ausreichende Wirkung oder unzureichende Verträglichkeit (Verlängerung der QT- Zeit, starke Gewichtszunahme, Einschränkung der Lebensqualität durch Verlust oder starke Minderung der Libido, Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit, u.a.) machten eine Therapiemodifikation erforderlich. Ein Umsetzen von einer bisherigen Antidepressivatherapie wegen nicht ausreichender Wirkung erfolgt in der Regel völlig problemlos. Dabei zeigt sich ein schneller bis mittelschneller Wirkeintritt. Es gibt Patienten, die bereits am ersten Tag eine Besserung ihrer Depression angeben, aber auch Patienten mit einem Wirkeintritt erst nach 3-6 Wochen.</p> <p>Vortioxetin bessert innere Unruhe gut, und besser als SSRI. Die antidepressive Wirkung ist schon in Dosierungen von 5 und 10mg so gut, dass eine Therapieumstellung von Venlafaxin (z.T. wegen intolerabler</p>	<p>vorgelegte Evidenz zu den Auswirkungen auf kognitive Einschränkungen, sexuelle Nebenwirkungen und kardiale Nebenwirkungen gelegt.</p> <p>Aufgrund des methodisch nicht nachvollziehbaren Vorgehens bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Citalopram</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schweißneigung) ohne Wirksamkeitsverlust gut gelingt.</p> <p>Aus den bisherigen Erfahrungen mit dem Wirkstoff zeigt sich eine sehr gute Wirksamkeit auf die Anhedonie („Ich konnte zum ersten Mal wieder fröhlich sein!“), die Lebensqualität und den gestörten Schlaf.</p> <p>Die Nebenwirkungen sind etwa mit denen der SSRI vergleichbar, klingen überwiegend nach wenigen Tagen bis 2 Wochen ab und haben bisher nur vereinzelt (4 von 130 Patienten) zu Therapieabbrüchen geführt. Gründe waren Übelkeit und einmal eine Diarrhoe.</p> <p>Die kardiale Sicherheit eines Antidepressivums spielt in der Praxis eine große Rolle. Wegen der Einflussnahme von Citalopram auf die Herzreizleitung musste nach Alternativen Ausschau gehalten werden. Duloxetine kann eine Alternative sein. Allerdings setzen Verträglichkeit und nicht ausreichende Wirkung Grenzen für den Einsatz. Es besteht die Notwendigkeit einer Erweiterung des medikamentösen Therapiespektrums. Deshalb habe ich auch vermehrt Vortioxetin eingesetzt, um den Umfang seiner Wirksamkeit zu testen.</p> <p>In der Kombination mit anderen Antidepressiva, z.B. Nortryptilin, Bupropion, Venlafaxin, gab es bisher keine Komplikationen.</p> <p>Beispielhaft eine Kasuistik:</p> <p>Patient R.E., geboren 11.06.1951, männlich, Depressionen seit Entzug von Tranquilizern 1987, möchte keinen Bericht an Hausarzt, Beginn der Behandlung hier am 06.02.2015.</p> <p>Vorbehandlung durch anderen Nervenarzt seit 1986, Klinikbehandlung in psychotherapeutischer Fachklinik in Aulendorf 1993 (3 Monate) und 2002 (3 Monate).</p>	<p>verwertbar.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im vorgelegten indirekten Vergleich die Nebenwirkung der Verlängerung des QT-Intervalls nicht betrachtet und auch keine weiteren Vergleiche vorgelegt. Eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich daher nicht treffen.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bisherige Therapie bei Behandlungsbeginn: Dociton 40mg/d, Trimipramin 100mg 0-0-1, Valdoxan 25 mg 0-0-2, Anafranil 25 mg bei Bedarf.</p> <p>Andere Erkrankungen: Schlafapnoe mit C-PAP-Behandlung seit 2013, Tachykardien, Refluxösophagitis, "Venenprobleme", Ekzeme.</p> <p>Eigene Angaben: Er leide darunter, dass seine Frau nicht belastbar sei, auch unter Verlust der Libido seit Jahren, sei ständig müde, besonders seit 2000, könne er nicht richtig schlafen, habe Konzentrations- und Denkprobleme, könne kaum lachen, sei erheblich vergesslich.</p> <p>Angaben der Ehefrau: Ihr Mann schlafe auch tagsüber häufig sofort ein.</p> <p>Diagnosen: Dysthymie, Hypersomnie, Refluxösophagitis, Z.n. Tranquillizer-Abusus, tachycarde Rhythmusstörung, Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr mit deutlich erhöhtem Body-Mass-Index, Schlafapnoe, Libidoverlust, Adynamie, kognitive Einschränkung unklarer Genese.</p> <p>Behandlungsbeginn mit Brintellix 10mg ab 10.04.2015, nachdem ein Behandlungsversuch mit Nortrilen 25mg zu einer weiteren, unerträglichen Zunahme der Libidostörung und Gewichtszunahme auf 88kg geführt hatte.</p> <p>Therapieverlauf mit Brintellix 10mg: Nach 3-4 Tagen mit Übelkeit und Erbrechen bereits 4 Wochen nach Absetzen von Dociton kein Herzrasen mehr. Erhebliche Besserung der Libido nach Absetzen von Nortrilen und Anafranil, geringere Denkstörungen. Besserung der Vergesslichkeit bereits nach etwa 2 Wochen des Einnahmebeginns.</p> <p>Kontrolluntersuchung am 8.05.15, 9.06.15 und 31.07.15: Sexualität sei wieder „normal“, wobei deutlich wird, dass diese Problematik das Eheleben und die Lebensqualität erheblich negativ beeinflusst hatte,</p>	<p>Der Fallbericht wurde zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch <u>im Vergleich</u> zu der nach Kapitel 5. § 6 der VerO des G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>

Stellungnehmer: Hr. Dr. Falk von Zitzewitz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>psychomotorischer Antrieb konnte wieder normalisiert werden, keine Denkstörungen, aber noch leichte Vergesslichkeit, Stimmungslage normalisiert mit gewonnener Fähigkeit zu echtem Lachen.</p> <p>Eigene Angaben: Es gäbe keine Beschwerden mehr!</p> <p>Angaben der Frau: „Sie haben mir einen neuen Mann geschenkt!“</p> <p>Gegenwärtige medikamentöse Therapie: Brintellix 10 mg 1-0-0, Trimipramin 100 mg 0-0-1</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus meiner jahrzehntelangen klinischen Erfahrung bei der fachärztlichen Behandlung besonders komplexer Krankheitsfälle der Depression, ist es mir wichtig, für patientenindividuelle Therapiekonzepte eine möglichst breite Palette therapeutischer Optionen zu haben. Das derzeit verfügbare Spektrum antidepressiv wirksamer Medikamente reicht aber im Einzelfall nicht immer aus, da meine Patienten häufig schon eine vielschichtige Anamnese mit einigen Vorbehandlungen und unzureichenden Therapieergebnissen haben. Basierend auf meinen Erfahrungen mit Vortioxetin kann ich zusammenfassen, dass Vortioxetin als neue therapeutische Option eine Therapiealternative ist, die vom Wirk- und Nebenwirkungsprofil bei bestimmten Patienten Therapieerfolge erzielte, die bei den Vorbehandlungen so nicht zu erreichen waren.</p>	

Stellungnahme von Dr. med. Falk von Zitzewitz, Facharzt für Nervenheilkunde, Ludwigsburg, Schillerplatz 7, niedergelassen seit 1984, Behandlungsschwerpunkte: Depressionen, Psychosen, Parkinsonerkrankungen, u.a., Betreuung von Altenpflegeheimen seit 1996.

Patientenzahl pro Quartal etwa 1000 Patienten, davon etwa 300 Heimpatienten.

Ludwigsburg, den 23.08.2015

Dr. med. Falk von Zitzewitz

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Vortioxetin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2015
von 10.03 Uhr bis 12.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lundbeck GmbH:**

Herr Prof. Dr. Dierks
Herr Dr. Friede
Herr Kessel-Steffen
Herr Schoch

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **galor GmbH:**

Herr Prof. Dr. Brieden

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kraemer
Herr Stöckel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN):**

Herr Prof. Dr. Gründer

Angemeldete **Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie in Merseburg:**

Frau Dipl.-Med. Bolling

Angemeldeter **Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie in Ostfildern:**

Herr Dr. Roth

Angemeldeter **Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie sowie für Nervenheilkunde an der Medizinischen Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldeter Teilnehmer für das **Institut für angewandte Statistik GmbH (IaS):**

Herr Dr. Schnitker

Angemeldeter **Facharzt für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie am Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck:**

Herr Prof. Dr. Volz

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Vortioxetin. Wir haben als Basis für die heutige mündliche Anhörung die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. Juli dieses Jahres, über die wir uns selbstverständlich ebenso wie über das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers unterhalten wollen.

Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingegangen sind. Zum einen hat sich Lundbeck als Stellungnehmer eingelassen, weiterhin haben sich die DGPPN, der vfa, Frau Bolling, die eine Praxis für Psychiatrie in Merseburg betreibt, Professor Dr. Brieden von der Gesellschaft für Angewandte Logik und Operations Research, Professor Dr. Folkerts vom Klinikum Wilhelmshaven, Professor Dr. Hajak von der Klinik Sozialstiftung Bamberg, Professor Dr. Krüger von der Medizinischen Hochschule Hannover, Professor Dr. Laux aus der Facharztpraxis Institut für Psychologische Medizin, dann Lilly GmbH, dann Herr Dr. Messer und Herr Dr. Müller-Siecheneder aus der Danuvius Klinik Pfaffenhofen, die Professoren Dr. Möller und Dr. Laux vom Institut für evidenzbasierte Psychopharmakotherapie in München, Professor Dr. Müller vom Pharmakologischen Institut der Goethe-Universität in Frankfurt, Professor Dr. Otte von der Charité, Professor Dr. Pogarell von der Ludwig-Maximilians-Universität in München, Herr Dr. Ries von der Gemeinschaftspraxis Neuro Centrum Odenwald, Herr Dr. Roth von der Nervenarztpraxis Ostfildern, Herr Dr. Schnitker vom Institut für angewandte Statistik GmbH in Bielefeld, Professor Dr. Volz vom Krankenhaus für Psychiatrie Schloss Werneck und Herr Dr. von Zitzewitz aus der Facharztpraxis für Nervenheilkunde in Ludwigsburg eingelassen.

Ich begrüße heute – das müssen wir für das Protokoll machen – als Teilnehmer an dieser Anhörung zum einen Herrn Professor Dr. Dierks, Herrn Dr. Friede, Herrn Kessel-Steffen und Herrn Schoch von Lundbeck, dann Frau Dipl.-Med. Bolling, dann Herrn Professor Dr. Brieden von galor, für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde Herrn Professor Dr. Gründer, dann Frau Dr. Kraemer und Herrn Stöckel von Lilly, Herrn Dr. Roth, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Psychotherapie, Herrn Dr. Schnitker vom Institut für angewandte Statistik, Herrn Professor Dr. Volz und schließlich Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Ist jetzt noch jemand hier, der noch nicht aufgerufen wurde? – Ja, Herr Professor Dr. Krüger ist auch da. Seien Sie uns alle herzlich willkommen.

Wir werden uns heute wahrscheinlich schwerpunktmäßig mit Fragestellungen, die in der Dossierbewertung des IQWiG aufgeworfen worden sind, zu beschäftigen haben: zum einen mit der Fragestellung, wie die Einengung des Studienpools zu bewerten ist, dann mit der Frage, wie man generell den Zusatznutzen von Psychopharmaka nachweisen kann, der ja aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes doch immer sehr schwer zu quantifizieren ist. Dann werden wir uns darüber unterhalten müssen, ob es per se ein Zusatznutzen ist, wenn es eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten von Substanzen in diesem sehr schwer zu therapierenden Behandlungsfeld gibt. Außerdem gibt es auch noch eine Reihe anderer Fragen: Wir müssen uns fragen, ob der Endpunkt „kognitive Defizite“ im zugelassenen Anwendungsgebiet berücksichtigt werden kann. Wir sollten erörtern, ob die Unterscheidung in Akuttherapie und Rückfallprävention, so wie es sich aus der IQWiG-Bewertung ergibt, aus der Fachinformation ableitbar ist. Dann sollten wir uns mit der Frage beschäftigen, ob aus

einer acht Wochen dauernden Studie tatsächlich ein Zusatznutzen für eine Langzeittherapie ableitbar ist. Wir sollten uns auch mit dem Stellenwert von SSRI als zVT beschäftigen. Das sind jetzt einfach einmal ein paar Punkte.

Meine ganz herzliche Bitte – diejenigen, die schon einmal hier waren, kennen das –: Weil wir, wie üblich, Wortprotokoll führen, bitte dann, wenn Sie sich einlassen, den Namen und entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Institution nennen und bitte die Mikrofone benutzen, damit die Stenografen das, was hier gesagt wird, auch entsprechend aufnehmen können.

Mein Vorschlag wäre, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer kurz die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, die sich insbesondere aus der Dossierbewertung ergeben, darstellt. Sie haben dazu ja auch umfänglich Stellung genommen. Dann würden wir in eine Frage-Antwort-Runde gehen. – Herr Schoch, Sie beginnen. Bitte schön.

Herr Schoch (Lundbeck): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns heute noch einmal die Möglichkeit geben, unsere Position zum Zusatznutzen von Vortioxetin darzustellen. Meine Mitstreiter hier sind vorgestellt worden; das können wir also überspringen.

Aus unserer Sicht stellt es sich so dar: Depression ist eine sehr heterogene und komplexe Erkrankung. Die Diagnose sowie die Behandlung und die Versorgung des einzelnen Patienten ist eine große Herausforderung. Es besteht zweifelsfrei ein großer Bedarf an neuen, innovativen Substanzen, da aus unserer Sicht immer noch große Versorgungslücken bestehen und seit Jahren kein innovatives Antidepressivum in Deutschland neu eingeführt wurde. Wir haben dann noch das große Glück, dass Vortioxetin das erste Antidepressivum ist, das nach den Kriterien des AMNOG bewertet wird. Wir hoffen hier natürlich auf eine sehr faire Bewertung.

Wenn man sich die Situation der Behandlung der Depression heute in Deutschland anschaut, wird deutlich, dass 95 Prozent aller depressiven Patienten zunächst mit einem günstigen generischen Antidepressivum behandelt werden. Neue Substanzen werden schon seit Jahren erst nach erfolgloser Ersttherapie eingesetzt, wenn entweder Wirksamkeit oder Verträglichkeit oder beides nicht zufriedenstellend ist. Auch hier, genau an dem Punkt, sehen wir die Anwendung für Vortioxetin, praktisch im Klinikalltag, und genau für diese Population haben wir auch eine direkte Vergleichsstudie, eine Head-to-Head-Studie gegen Agomelatin, durchgeführt und darin die überlegene Wirksamkeit von Vortioxetin signifikant und klinisch relevant belegt.

Wir sind oft gefragt worden, warum wir hier Agomelatin und nicht irgendeine andere Vergleichssubstanz gewählt haben. Wir haben das deswegen getan, weil Agomelatin in der Regel auch nicht als Ersttherapie benutzt wird und weil man natürlich pharmakologisch die Klasse wechselt, wenn man zuerst mit SSRI anfängt und dann, wie auch bei Vortioxetin, mit einer neuen Klasse therapieren will. Diese Daten wurden bisher aus formalen Gründen nicht bewertet und auch nicht gewürdigt.

Was haben wir noch gemacht? Wir haben in den letzten eineinhalb Jahren einen sehr aufwendigen indirekten Vergleich gerechnet zu der benannten zVT Citalopram, und wir haben in diesem indirekten Vergleich den Zusatznutzen bewusst und valide dargelegt. Auch hier haben formale Gründe dazu geführt, dass die Ergebnisse des indirekten Vergleichs bisher nicht berücksichtigt wurden.

Darüber hinaus haben wir die Vorteile von Vortioxetin bei sexuellen Dysfunktionen gezeigt. Bei kognitiven Funktionen und auch bei der kardialen Sicherheit haben wir entsprechend Evidenzen gegenüber Citalopram oder SSRI vorgelegt. All diese Aspekte spielen aus unserer Sicht eine sehr große Rolle im Versorgungsalltag. Auch diese Evidenzen sind bisher nicht in die Bewertung eingegangen.

Wir haben alle Evidenzen, die wir vorgelegt haben, nach der Methodik des G-BA korrekt dargestellt, und wir sind der Meinung, dass man daraus den klinischen Effekt und damit den Zusatznutzen ableiten kann.

Ich möchte jetzt gern an Herrn Kessel-Steffen übergeben, der kurz unsere inhaltliche Position ein bisschen mehr im Detail darstellen wird.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Herzlichen Dank. – Auch ich möchte Sie natürlich ganz herzlich begrüßen. Herr Professor Hecken, Sie haben ja gerade einige Themen angesprochen, die von besonderem Interesse sind; diese werde ich in Teilen auch gleich vorstellen, vielleicht auch nur streifen. Von daher, denke ich, haben wir in der Diskussion nachher ausreichend Zeit, um vertiefend darauf einzugehen. Es geht zum einen um den indirekten Vergleich, aber insbesondere auch um die insgesamt vorgelegte Evidenz.

Der indirekte Vergleich wurde ja durchgeführt, weil es keine direkte Wirksamkeitsstudie gegen SSRI gibt, sodass wir als Komparator für den indirekten Vergleich Citalopram ausgewählt haben. Ganz wichtig ist, dass wir uns beim indirekten Vergleich sehr eng an die methodischen Vorgaben des G-BA gehalten haben. Das sind insbesondere die Verfahrensordnung als auch die Vorgaben zu den jeweiligen Modulvorlagen. Das IQWiG hat dieses methodische Vorgehen kritisiert und in der Konsequenz die Daten nicht bewertet. Im Wesentlichen hat das IQWiG zwei Punkte kritisiert: Auswahl der Studien als auch den Umgang mit der Heterogenität, insbesondere in den Vortioxetin-Studien.

Zur Auswahl der Studien: Uns war wichtig, eine ausreichende Vergleichbarkeit, so wie es der G-BA auch fordert, zu gewährleisten. Von daher wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, insbesondere zu Dosierungen, die verwendet werden, und die Studiendauer. Bei der Dosierung haben wir uns eng an die Vorlagen der Fachinformation gehalten und ausschließlich zulassungskonforme Dosierungen eingeschlossen. In Bezug auf die Studiendauer haben wir sechs bis acht Wochen definiert; das ist im Regelfall die Studiendauer von Vortioxetin-Studien. Wir haben äquivalente Studien zu Citalopram ausgewählt, um auch da eine entsprechende Vergleichbarkeit herzustellen. Dies folgt den Dokumentenvorlagen in Modul 4.

Bezüglich der Heterogenität sind insbesondere drei Dinge kritisiert worden: die Erklärung der Heterogenität als solche, dann das Verwenden von ausschließlich intakten Studien und drittens der Vergleich nur europäischer Daten miteinander.

Die Heterogenität sei, so hieß es im Bericht des IQWiG, nicht ausreichend erklärt worden. Aus unserer Sicht ist sie sehr wohl ausreichend erklärt, da wir uns hier an die Vorgaben des G-BA gehalten haben und zweifelsfrei klären konnten, dass die vorliegende Heterogenität durch die Regionalität erklärt werden kann. Wir haben Faktoren identifiziert, anhand derer die Heterogenität erklärt werden kann, und haben weitere Analysen durchgeführt auf Basis von Variablen, die auch zum gleichen Ergebnis kommen. Und dieses Ergebnis, dass es regionale Heterogenität gibt, hat sich bereits auch in den Zulassungsverfahren dargestellt, sowohl in Nordamerika bei der FDA als auch in Europa bei der EMA. Von daher ist das in dem Sinne kein neues Phänomen, sondern ein hinlänglich diskutiertes. Wenn Studien in diese

Regionen aufgeteilt werden, stellt sich die in den Studien ehemals vorhandene Heterogenität nicht mehr dar, sodass Heterogenität in Studien nicht mehr vorliegt, wenn man Nordamerika oder eben Europa betrachtet. Wir haben dann somit nicht heterogene Studien aus Europa verwendet für den indirekten Vergleich, da diese am besten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Hinsichtlich des Verwendens der intakten Studien haben wir ein Kriterium angewandt, das zum Teil auch vom IQWiG verwendet wird, nämlich dass mindestens 80 Prozent der eingeschlossenen Patienten aus Europa kommen müssen. Wir haben damit die Vorgaben des G-BA umgesetzt, nur intakte Studien, randomisierte Studien, verblindete Studien zu verwenden. Hätten wir andere Studien aufgeschnitten, hätten wir zweifelsfrei diese Randomisierung gebrochen, und dies wäre methodisch nicht sinnvoll gewesen. Das heißt, der zum Teil angeklungene Vorwurf, dass Evidenz eingeschränkt worden sei, trifft aus unserer Sicht in keiner Weise zu, denn wir haben uns eng an die methodischen Anforderungen gehalten und nur ausreichend vergleichbare und nicht heterogene Studien verwendet.

Im Hinblick auf den Vergleich, wie er im Dossier dargestellt wurde, war für uns auch wichtig, eine größtmögliche Vergleichbarkeit der europäischen Studien zu erzielen. Das IQWiG hat festgestellt, dass im weltweiten Pool der Citalopram-Studien keine Heterogenität vorliegt, sodass man auch diesen Studienpool aus Sicht des IQWiG hätte verwenden können. Wir halten nach wie vor den europäischen Vergleich für sachgerecht, haben aber nichtsdestotrotz zusätzliche Analysen gerechnet und die europäischen Studien zu Vortioxetin mit den weltweiten zu Citalopram verglichen. Diese umfangreichen Analysen sind Ihnen mit der Stellungnahme zugegangen. Das Ergebnis dieser Analysen bestätigt das, was bereits im Dossier dargestellt wurde, nämlich den Zusatznutzen von Vortioxetin. Es macht keinen Unterschied, ob man nur europäische oder weltweite Studien zu Citalopram einbezieht.

Zum Messen der Effekte eignen sich bei der Depression sicherlich insbesondere zwei patientenrelevante Endpunkte; das sind die Endpunkte „Remission“ und „Response“. Response ist definiert als Verringerung der Ausgangssymptomatik um mindestens die Hälfte. Remission ist definiert als das Unterschreiten eines Schwellenwertes, ab dem im Grunde Depression nicht mehr nachweisbar ist. Bei beiden Punkten ist relevant, dass quasi klinische Relevanzschwellen in diese Definition mit einbezogen werden, sodass ein signifikanter Effekt automatisch die klinische Relevanz unterstreicht. Wenn man in einem indirekten Vergleich die Daten zu Remission und Response von Vortioxetin vs. Citalopram vergleicht, dann sehen wir unter Vortioxetin eine Überlegenheit in Form von zusätzlich erreichten Patienten in einer Größenordnung von 50 Prozent bei Response, also dem Ansprechen, und von mehr als 80 Prozent bei der Remission. Eine zweite Möglichkeit, Daten darzustellen, ist die sogenannten Number Needed to Treat, abgekürzt NNT. Bei psychiatrischen Erkrankungen ist bekannt, dass NNT-Werte ≤ 10 ebenfalls auf die klinische Relevanz hindeuten. Und bei diesen beiden Endpunkten finden wir NNT-Werte von 4 bzw. 3 – deutlich im einstelligen Bereich. Und diese gesamt-klinische Überlegenheit geht einher mit einer sehr guten Verträglichkeit.

Ein zweiter wesentlicher Punkt in unserer Stellungnahme ist der Umgang mit weiteren vorgelegten Evidenzen. Dies sind insbesondere Daten zur kardialen Sicherheit; dies sind Daten zur kognitiven Funktionsfähigkeit; dies sind Daten zu sexuellen Dysfunktionen und nicht zuletzt auch eine direkte Vergleichsstudie gegen Agomelatin. Aus unserer Sicht ist bei der Bewertung nach AMNOG wichtig, eine möglichst umfassende Evidenz zu berücksichtigen, also auch diese Daten einzubeziehen. Hinsichtlich der kardialen Sicherheit zeigen sowohl klinische Studien im Vergleich Vortioxetin vs. Citalopram als auch insbesondere der Blick in die

Fachinformation, dass es unter Vortioxetin keinerlei kardiale Nebenwirkungen gibt. Bei Citalopram hingegen gibt es Warnhinweise zur QT-Verlängerung, die für bestimmte Patientengruppen zusätzliche EKG-Untersuchungen erforderlich machen. Diese kardiale Sicherheit ist sicherlich insbesondere für die Versorgung im Alltag in Deutschland von besonderer Bedeutung.

Ebenfalls für den Versorgungsalltag von Bedeutung sind die positiven Effekte von Vortioxetin in den Parametern „kognitive Funktionseinschränkungen“ als auch „sexuelle Dysfunktion“. Hier gibt es bei den kognitiven Funktionseinschränkungen Daten, die im Vergleich zu Citalopram eine Überlegenheit zeigen, bei der sexuellen Dysfunktion eine mittlerweile als Volltext vorliegende direkte Vergleichsstudie gegen Escitalopram.

Neben diesen Daten hätte unseres Erachtens insbesondere auch eine direkte Vergleichsstudie gegen Agomelatin berücksichtigt werden müssen. Diese Studie ist insofern relevant, weil die eingeschlossenen Patienten zunächst mit einem SSRI oder SNRI behandelt wurden und trotz dieser Therapie weiterhin eine ausgeprägte depressive Symptomatik zeigten. Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie ist in einer solchen Situation die häufigste Therapieoption der Wechsel auf einen Wirkstoff aus einer anderen Substanzgruppe. Und genau diese Nähe zum Versorgungsalltag ist in dieser Studie abgebildet, indem dann der Komparator Agomelatin ausgewählt wurde. Ein Wechsel innerhalb einer Substanzgruppe bei Nichtansprechen ist weder durch die Leitlinie empfohlen noch findet sie wirklich im Versorgungsalltag statt. Diese Studie wurde seitens des IQWiG mit der formalen Begründung abgelehnt, Agomelatin sei keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das ist insofern verwunderlich, da in der Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva, in der unter anderem vier Wirkstoffe bewertet wurden, weitere relevante Komparatoren seitens des IQWiG im Indikationsgebiet Depressionen ausgewählt wurden. Das waren nicht nur SSRI, sondern insbesondere auch der Wirkstoff Agomelatin. Wenn man sich diese Kosten-Nutzen-Bewertung anschaut, stellt man im Grunde fest, dass es viele Wirkstoffe gibt – inklusive des Wirkstoffs Agomelatin –, die zur Therapie der Depression zweckmäßig sind. Vom Prinzip her ist es genau das, was auch in der nationalen Versorgungsleitlinie steht, wo explizit aus der Vielzahl an Wirkstoffen weder ein einzelner noch eine einzelne Wirkstoffgruppe ausgewählt wird.

Status quo heute in Deutschland ist – das ist eine Zahl, die sehr konstant ist –, dass pro Jahr circa 135.000 Patienten mit dem Wirkstoff Agomelatin behandelt werden, und das vor dem Hintergrund, dass Agomelatin nur in einem Medikationsgebiet, nämlich Depressionsbehandlung bei erwachsenen Patienten, zugelassen ist. Diese Patientenzahl, die gesetzlich Versicherten entspricht, spricht sicherlich dafür, dass Agomelatin eine Bedeutung hat. Die klinische Differenzierung zeigt klare Vorteile von Vortioxetin. Dies wurde gezeigt in den Endpunkten „Response“ und „Remission“, ebenfalls mit Überlegenheitsraten von 25 bzw. 40 Prozent zusätzlich erreichter Patienten, die diese bedeutsamen Therapieziele erreichen. Auch diese NNT-Werte sind einstellig und damit bei psychiatrischen Erkrankungen eindeutig als klinisch relevant zu bezeichnen.

Ich möchte nun noch einmal das Wort an Herrn Schoch zurückgeben.

Herr Schoch (Lundbeck): Danke. – Also kurz zusammengefasst: Wir haben einen direkten Vergleich vorgelegt gegenüber Agomelatin, der die Überlegenheit von Vortioxetin darstellt. Wir haben einen indirekten Vergleich gegenüber Citalopram vorgelegt, der die Überlegenheit von Vortioxetin darstellt; wir haben einen zur kardialen Sicherheit vorgelegt. Wir haben Überlegenheit von Vortioxetin bezüglich kognitiver Störungen und sexueller Dysfunktionen vorge-

legt. All das methodisch geprägt auf der Basis der G-BA-Verfahrensordnung und -Methodik. Wir haben das im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Wir sehen jetzt, dass all diese Evidenzen nicht bewertet wurden, und sind somit in der Situation, dass wir hier eigentlich auch mit viel weniger hätten antreten können und das gleiche Ergebnis hätten.

Wichtig ist uns noch, auch wenn es primär darum nicht geht, die Preissetzung, die wir für Vortioxetin bzw. Brintellix® in Deutschland vorgenommen haben. Der Preis aus ApU-Sicht liegt heute bei 1,40 Euro netto pro Tag. Das müssten für die Krankenkassen so ungefähr um die 2 Euro sein. Das ist eine Neueinführung zu einem Preis, der schon vor 10 bis 15 Jahren überschritten wurde. Wir sind hier in einem Preisbereich, der weit weg von dem ist, was sonst diskutiert wird. Das also ist eine sehr innovative Therapie zu einem sehr günstigen Preis. Dass es einen Bedarf an neuen therapeutischen Optionen in der Depression gibt, zeigt sich darin, dass in wenigen Monaten schon 20.000 Patienten mit Vortioxetin erfolgreich behandelt wurden. Es ist unser klares Ziel, dass wir Ärzten und Patienten Vortioxetin auch langfristig in Deutschland zur Verfügung stellen wollen.

Ich bitte daher den G-BA und die beteiligten Bänke nachdrücklich, die Daten klinisch zu bewerten und den Zusatznutzen von Vortioxetin für die Behandlung der Depression in der Versorgung anzuerkennen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit! Wir stehen natürlich jetzt für Fragen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese sehr umfängliche Einführung. – Ich will nur der guten Ordnung halber sagen: Herr Schoch, Sie hatten eingangs in Ihrem ersten Statement gesagt, die direkte Vergleichsstudie zu Agomelatin sei aus formalen Gründen nicht berücksichtigt worden. Sie ist nicht berücksichtigt worden, weil Agomelatin ausdrücklich nicht zweckmäßige Vergleichstherapie war. Es war ausdrücklich deshalb nicht zweckmäßige Vergleichstherapie – darüber ist ja im Vorfeld diskutiert worden –, weil es hier eben mehrere sehr starke Einschränkungen der Zulassung, sowohl durch EMA wie auch durch BfArM, gegeben hatte; Sie kennen die Problematiken. Insofern vermag auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung, die das IQWiG an anderer Stelle vorgenommen hat, die formale Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nicht zu ersetzen. Ich sage das nur, damit wir hier im Protokoll die Dinge auch so geordnet haben, wie sie sich tatsächlich in der Realität darstellen.

Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe einige Fragen und möchte vielleicht den letzten Punkt, nämlich Agomelatin, und die Kosten-Nutzen-Bewertung aufgreifen. Die Kosten-Nutzen-Bewertung ist ja eine ganz andere Fragestellung. Das quasi als Beleg dafür heranzuziehen, Agomelatin sei zweckmäßig, missachtet das, was in der Verfahrensordnung, in der AM-NutzenV zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht. Das muss man mit dem, was Gegenstand der Kosten-Nutzen-Bewertung war, schon irgendwie versuchen in Übereinstimmung zu bringen.

Sie haben sehr häufig das Wort „formal“ benutzt, und Sie haben auch sehr häufig darauf hingewiesen, dass Sie die Dossievorgaben des G-BA beachtet hätten. Genau hier liegt eben das Problem: Sie sind formal vorgegangen, aber diese formalen Dinge muss man natürlich inhaltlich sachgerecht füllen. Ihr eigenes Dossier zeigt, dass Sie das inhaltlich nicht sachgerecht gemacht haben. So sind Sie auch widersprüchlich innerhalb Ihres Dossiers. Nehmen

Sie nur die Studiendauer: Im Modul A benennen Sie eine Studiendauer von sechs bis acht Wochen; im Modul B benennen Sie eine Studiendauer von größer/gleich sechs Wochen. Wenn Sie davon ausgehen, dass Studien, die länger als acht Wochen dauern, nicht vergleichbar sind mit Studien, die größer sechs Wochen sind oder sechs bis acht Wochen dauern, dann hätten Sie in Modul B solche Einschlusskriterien nicht wählen dürfen. Ich frage mich auch, warum Sie denken, dass eine Studie, die sechs Wochen gedauert hat, mit einer Studie, die acht Wochen gedauert hat, vergleichbar ist, aber eine Studie, die acht Wochen gedauert hat, nicht mit einer Studie vergleichbar ist, die zehn Wochen gedauert hat. Ich kann verstehen, dass Sie Studien, die vier Jahre dauern mit einem ganz anderen Therapieziel, zum Beispiel Rückfallprophylaxe, nicht zusammenbringen mit Studien zur Behandlung der Akutphase. Aber das ist hier ein ganz anderer Sachverhalt. Sie sind also selbst zum einen innerhalb Ihres Dossiers nicht konsistent und Sie haben es zum anderen inhaltlich auch nicht sachgerecht gefüllt.

Zur Auswahl der Studien, die Sie durchgeführt haben: Wenn man sich das Bild der Vortioxetin-Studien anschaut – das haben Sie ja im Dossier schön abgebildet –, stellt man fest, dass Sie in Ihrer Auswahl genau die Studien nehmen, die den größten Effekt von Vortioxetin zeigen. Man kann also sagen, ungefähr ein Drittel der Studien zu Vortioxetin liegen im Bereich eines mittleren Effekts, gemessen an Hedges g , die Hälfte der Studien liegt im Bereich eines kleinen Effekts, gemessen an Hedges g , und ein weiteres Viertel liegt im Bereich kein Effekt bzw. Null-Effekt. Sie haben durch Ihre Auswahlkriterien eben drei der vier Studien mit diesem größeren Effekt und eine mit einem mittleren Effekt gewählt. Sie haben allerdings nicht, obwohl Sie die Daten haben, die Informationen der anderen Studien zu Patienten aus Europa herangezogen. Und diese Studien zeigen ein ganz anderes Bild, obwohl auch da relativ viele Patienten aus Europa enthalten sind. Die anderen Studien aus Europa liegen nämlich eher im Bereich eines mittleren oder eines Null-Effekts. Das heißt, zum einen wählen Sie durch die Auswahl allein dieser vier Studien nur die mit dem größten Effekt für Vortioxetin aus. Zum anderen sind Sie aber nicht konsequent bei der Anwendung dieses Kriteriums, indem Sie Ihre eigenen Daten dann nicht so auswerten, dass Sie diese Information heranziehen.

Ihre weiteren Analysen zeigen auch, dass das Kriterium eigentlich nicht ausreichend die Heterogenität erklärt. Sie haben zum Beispiel das Stratum der Dosierungen. Bei Studien mit 15 mg, die nur in den USA durchgeführt worden sind, weil diese Dosierung nur in den USA zur Anwendung gekommen ist, haben Sie, obwohl die sogar eine homogene Dosierung haben, nämlich 15 mg, eine starke Heterogenität. Innerhalb dieses Stratums der 15 mg haben Sie eine Abbildung genau der verschiedenen Effektgrößen: großer bzw. mittelgroßer Effekt, kleiner Effekt, kein Effekt – nur bei Patienten in den USA, also nicht geeignet.

Die zweite Frage nach meiner ersten Frage, warum Sie eigentlich in Ihrer Stellungnahme die europäischen Patienten nicht eingeschlossen haben, bezieht sich auf etwas, was Sie überhaupt nicht untersucht haben und auch in Ihrer Stellungnahme nicht nachgereicht haben. Wir hätten also gerne noch die Frage beantwortet: Warum haben Sie in Ihrer Stellungnahme nicht auf den Punkt reagiert, dass wir gesagt haben, Sie haben bezüglich des Schweregrades innerhalb Ihres Studienpools eine Heterogenität? Wieso haben Sie denn den Schweregrad, wo dieser doch eines der wesentlichen bekannten effektmodifizierenden Merkmale in der Depression ist – darüber gibt es vielfältigste Literatur –, nicht von Anfang als ein mögliches Merkmal zur Erklärung der Heterogenität innerhalb Ihres Studienpools untersucht? Sie haben die Daten, und Sie hätten das machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe zwei Wortmeldungen: zunächst Herrn Friede und dann Herrn Schnitker. – Herr Friede, bitte.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Es sind ja mehrere Themen gewesen, die Sie, Herr Kaiser, angesprochen haben, nicht nur zwei, nämlich auf der einen Seite dieser Studienpool, den wir hatten, und auf der anderen Seite die Studiendauer, die wir da herauskristallisiert haben. Darauf ist zu antworten: Fakt ist, dass wir Studien inkludiert haben in den indirekten Vergleich mit einer Studiendauer von sechs bis acht Wochen; das ist konsequent in dem ganzen indirekten Vergleich durchgeführt worden. Diese sechs bis acht Wochen sind keine willkürliche Darstellung zur Auswahl der Studien, sondern ergeben sich daraus, dass die Vortioxetin-Studien sechs bis acht Wochen durchgeführt wurden. Und ihnen werden die Citalopram-Studien zugeordnet, die auch sechs bis acht Wochen lang durchgeführt wurden, um eine Vergleichbarkeit zu erzielen. Es ist ja auch entsprechend in der G-BA-Verfahrensordnung niedergelegt, dass eine ausreichende Vergleichbarkeit vorliegen muss. Das haben wir berücksichtigt, indem wir eben eins zu eins diese Studiendauern hinsichtlich Citalopram und Vortioxetin beisteuern.

Zweitens muss man anmerken, dass verschiedene internationale Gesellschaften die Studiendauern für die Behandlung einer akuten depressiven Episode reglementieren. Zum einen sagt die EMA zur Durchführung von klinischen Studien im Indikationsbereich Antidepressiva: Sechs bis acht Wochen soll therapiert werden. Das ist genauso wie bei der WHO, die fordert, dass man sechs bis acht Wochen therapieren soll, um einen entsprechenden therapeutischen Effekt zu erzielen. Auch in der früheren Therapieleitlinie der DGPPN, genau so wie beim IQWiG verwendet, wird gesagt, dass das Ziel der Behandlung einer aktuellen depressiven Episode die Remission ist. Die Remission wird normalerweise nach acht Wochen erwartet. Daraus resultiert dann auch wieder für uns das Zeitfenster sechs bis acht Wochen. Insofern ist das konsequent so durchgeführt worden.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, bezog sich auf die Selektion bzw. den Umgang mit der Heterogenität in den Vortioxetin-Studien. Dazu ist zu sagen, dass die Auswahl nicht so, wie Sie es dargestellt haben, anhand der Effekte erfolgte, sondern dass wir uns erst einmal global die Studiensituation angeguckt haben und dann nach der G-BA-Verfahrensordnung vorgegangen sind, indem wir gesagt haben, diese Heterogenität soll untersucht und erklärt werden. Diese Erklärung wurde durchgeführt, indem wieder nicht willkürlich, sondern auf Basis der Ausführungen der Zulassungsbehörden aus Europa und aus Amerika gesagt wurde: In diesem Dossier finden wir eine Heterogenität. – Interessanterweise gehen Zulassungsbehörden damit ganz normal um, indem sie sagen: Okay, das berücksichtigen wir in unserer Bewertung. – Beide, die FDA als auch die EMA, haben festgestellt, dass die Region hier eine Erklärung sein kann. Insofern haben wir sowohl die Dosierung als auch die Regionalität in unsere Erklärungsversuche mit einbezogen. Wir sind dann bei der Regionalität fündig geworden, und damit löst sich dann die Heterogenität auf. Das ist beileibe keine Differenzierung nach Effektmaßen, so wie Sie es darstellen.

Der dritte Punkt, den Sie hier angesprochen haben, war Ihr Vorschlag, die europäischen Patienten aus den anderen Studien zu nehmen und sie in einem indirekten Vergleich zu subsumieren. Diesbezüglich gehen wir davon aus, dass in einer Nutzenbewertung, wie auch der G-BA sagt, die höchstmögliche Evidenz berücksichtigt werden soll. Diese ergibt sich vollständig aus intakten randomisierten Studien. Dementsprechend sind wir vorgegangen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nachfrage dazu, Herr Kaiser?

Herr Dr. Kaiser: Ja, meine letzte Frage zum Schweregrad ist nicht beantwortet worden. Sie kennen ja mehrere Verfahren des G-BA, auch unsere Bewertungen und die Entscheidungen des G-BA. Mir ist noch nicht klar, warum Sie denken – an anderen Stellen ist das ja auch schon anders entschieden worden –, dass eine Analyse von Subgruppen, von circa 70 Prozent – so sind die Studien ja durchgeführt worden –, eine ernsthafte Gefahr hier für die Randomisierung darstellen würde. Das würde mich interessieren.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Unsere Ausgangsposition ist, dass wir die Beweisführung für den indirekten Vergleich auf dem höchstmöglichen Level der evidenzbasierten Medizin machen, also mit intakten Studien. Sofern man bei intakten Studien bleibt, verwendet man da keine Teilpopulation zusätzlich.

Zur Frage hinsichtlich der Schweregrade, die, wie Sie gesagt haben, nicht beantwortet wurde: Der Einfluss des Schweregrades ist ja im Rahmen der Regionalität untersucht worden; im Rahmen der endpunktbasierter Clusteroptimierung ist das eine Variante gewesen, die mitberücksichtigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, noch eine Nachfrage?

Herr Dr. Kaiser: Ja. – Sie sprechen ja von den Standards der evidenzbasierten Medizin. Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben schon in der Untersuchung der Heterogenität 60 Prozent der Gesamtevidenz durch Ihr Vorgehen ausgeblendet. Das heißt, Sie hätten selbstverständlich auch die Studien, wenn Sie nach Regionalität untersuchen, schon so untersuchen müssen, dass Sie diejenigen Gruppen aus den Studien, die eben in Europa untersucht worden sind, versus diejenigen Gruppen aus den jeweiligen Studien, die an anderen Stellen durchgeführt worden sind, heranziehen. Sie hätten innerhalb von Studien entsprechende Effektmodifikationen untersuchen können, was viel sinnvoller ist, als zu versuchen, das über verschiedene Studien zu untersuchen, weil Sie nämlich einen unterschiedlichen Studienfaktor dabei haben. Das haben Sie alles nicht gemacht.

Zum Schweregrad: Sie haben den Schweregrad eben gerade nicht innerhalb Ihres Studienpools für die Untersuchung der Heterogenität untersucht. Das haben Sie nicht getan. Das ist kein Faktor, den Sie innerhalb Ihrer Analyse vorgelegt haben. Ich weiß, jetzt kommt gleich, dass die Clusteranalyse vorgelegt worden ist. Sie haben aber einen Studienpool, bei dem Sie nicht die Heterogenität durch Untersuchung des Schweregrades zu erklären versucht haben, obwohl Sie in einem späteren Schritt sogar noch gesehen haben, dass Schweregrad eine Effektmodifikation innerhalb Ihres dann gewählten, vermeintlich homogenen Studienpools war. Das passt alles nicht zusammen.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Herr Kaiser, darauf kann ich nur antworten, indem ich einen Ihrer letzten Sätze aufnehme: Das haben Sie alles nicht gezeigt. – Fakt ist, dass der G-BA sagt: Im Falle einer Heterogenität untersucht sie, findet eine mögliche Erklärung dafür und dann geht weiter vor. – Das haben wir gemacht. Wir haben zwei Sachen untersucht: Dosis und Region. Und diese Regionen haben wir nach biometrischen Kennzahlen analysiert. Darüber hinaus – ich glaube, das sollten wir hier nicht vergessen – kommt immer die medizinische Komponente mit hinzu. Und es gibt in der Fachliteratur jede Menge Hinweise auf das, was Heterogenität auslöst. Das sind genau diese Faktoren. Das heißt, die haben wir uns

nicht willkürlich ausgesucht, sondern das hat anhand einer Literaturrecherche, die Herr Pogarell zusammengefasst hat, dann Eingang gefunden in das Dossier und wurde entsprechend ausgewertet.

Fakt ist natürlich, dass man sich nicht alles angucken muss. Wir gucken die Heterogenität an, wir prüfen sie anhand der bekannten Faktoren und kommen dann zu dem Schluss, wie wir vorgehen müssen. Dann sehen wir im Rahmen der klinischen Differenzierung, die wir durchführen, für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation mit Vortioxetin eine statistisch signifikante, klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der zVT Citalopram, und zwar in allen patientenrelevanten Endpunkten: Ob das der primäre Endpunkt ist, ob das die Response ist, ob das die Remission ist – überall sehen wir da klinisch relevante Vorteile. Und das sollten wir diskutieren, nicht, was man alles theoretisch machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht, glaube ich, nicht um die Frage, was man theoretisch machen kann, sondern darum, was man hätte machen müssen, um dann möglicherweise die Evidenz zu belegen. Aber sei es drum. – Herr Dierks, dazu oder allgemein? Ich habe nämlich eine sehr lange Wortmeldeliste.

Herr Prof. Dr. Dierks (Lundbeck): Genau dazu. – Indirekte Vergleiche sind ja nun nach der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung und der Verfahrensordnung des G-BA ausdrücklich zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das steht außer Frage.

Herr Prof. Dr. Dierks (Lundbeck): Das war mein einleitender Satz. – Trotzdem sehen wir, dass indirekte Vergleiche bisher noch nicht dazu geführt haben, dass einem Produkt ein Zusatznutzen zugesprochen werden konnte. Die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier und aus der Verfahrensordnung zu den indirekten Vergleichen sind ja auch sehr dünn und sehr sparsam gehalten. Dort heißt es: Die Faktoren zur Heterogenität sollen untersucht werden, und die Studien sollen aus medizinischen und methodischen Gründen ausreichend vergleichbar sein. Dem Hersteller wird hier also die Vorgabe gemacht, eine Erklärung für die Heterogenität zu finden.

Es ist dann ohne Weiteres stets möglich, zu argumentieren: Bestimmte Faktoren sind nicht untersucht worden. Das ist ein Hase-und-Igel-Rennen, das der Unternehmer nicht gewinnen kann, weil er nicht alle möglichen Faktoren untersuchen kann. Davon spricht auch die Modulvorlage nicht. Vielmehr muss, wenn eine Erklärung gefunden wurde und diese auch noch zudem eine ist, die von den Zulassungsbehörden akzeptiert und international diskutiert wurde, keine Erklärung dazu abgegeben werden, dass alle anderen Faktoren nicht untersucht werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Eine kleine Richtigstellung: Ticagrelor hat aufgrund eines indirekten Vergleiches einen beträchtlichen Zusatznutzen bekommen, damit wir das auch für das Protokoll hier ordnungsgemäß feststellen können. – Das wird vom vfa negiert. Sie können es ja gleich noch korrigieren.

Wir sollten uns jetzt schwerpunktmäßig aber über die inhaltlichen Dinge unterhalten. – Herr Schnitker, Sie hatten sich eben bei der Diskussion mit Herr Kaiser als Erster zu Wort gemeldet. Dann habe ich Frau Müller, Herrn Eyding, Herrn Volz, Herrn Brieden und Herrn Rasch. – Bitte schön, Herr Schnitker.

Herr Dr. Schnitker (IaS): Ich möchte noch eine Sache richtigstellen, die Herr Kaiser genannt hat. Er sagte, wir hätten ja andere Kriterien zur Auswahl der Studien anwenden können. Es ist tatsächlich so, dass wir den Schweregrad zum Beispiel nicht für alle 14 Studien haben. Wir haben den Schweregrad nur für diejenigen Studien, die wir auch mit Einzeldaten belegen können. Ansonsten konnten wir nur über das Zentrum eine Heterogenitätsanalyse machen, weil wir da wissen, woher die Daten kommen.

Ein zweiter Punkt ist: Sie sagen, dass der Schweregrad eine große Heterogenität aufweist. Das ist ja gar nicht richtig. Richtig ist nur Folgendes: Wir haben innerhalb der Gruppe der Mittelschweren keine Heterogenität. Wir haben innerhalb der Gruppe der Schweren eine beträchtliche Heterogenität. Wir haben dies dann aber in einer Gruppe von Patienten durchgeführt, wo wir Einzeldaten hatten. Wir konnten jetzt also die beiden Gruppen – mittelschwer und schwer – miteinander vergleichen. Der direkte Vergleich dieser beiden Gruppen liefert einen p-Wert von 0,4. Und der ist auch in Ihrem Sinne in keiner Weise relevant. Das heißt also, die Tatsache, dass Sie jetzt ausführen, dass der Schweregrad ein wichtiges Kriterium ist, entbehrt jeder Grundlage. Das ist nicht richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Herr Eyding, Herr Volz, Herr Brieden, Herr Rasch.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kleine Nachfrage zu dem, was Sie, Herr Dr. Friede, eben zur Studiendauer ausgeführt haben. Sie haben da auf die EMA und auf die FDA rekurriert und gesagt, dass diese bloß sechs bis acht Wochen für angemessen halten würden. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass die EMA auch im EPAR Unsicherheiten bezüglich der Long-Term-Wirksamkeitsdaten in ihrem Fazit anmerkt. Also ganz so ist es wohl nicht, dass die sagen: Das ist in jedem Fall ausreichend. Bloß noch mal als kleiner Hinweis; vielleicht können Sie dazu auch noch etwas sagen.

Dann hätte ich noch eine Frage an die medizinischen Experten, nämlich zum Stellenwert der Psychotherapie in der deutschen Versorgungsrealität. Es wurde ja von verschiedenen Seiten auch in den Stellungnahmen adressiert, das entspreche nicht der deutschen Versorgungsrealität, auch für die schweren Verlaufsformen. Wenn Sie vielleicht zu diesem zweiten Punkt auch noch etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Friede, und dann hat sich Frau Bolling gemeldet.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Es ist richtig, die EMA sagt: In der Behandlung der aktuellen depressiven Episode geht man von einer Studiendauer von sechs bis acht Wochen aus. Nach diesen sechs bis acht Wochen soll diese aktuelle depressive Episode therapiert sein, möglichst in der Remission. – Daher resultiert in unseren Vergleichen die Studiendauer von sechs bis acht Wochen.

Frau Dr. Müller: Aber die Zulassung empfiehlt ja die Weiterbehandlung nach Abklingen der Symptome über weitere sechs Monate, und zwar mindestens, nicht mittlere sechs Monate.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Genau das wird empfohlen. Und dazu gibt es eine entsprechende Zulassungsstudie, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurde, über ein halbes Jahr, in der die Rückfallprophylaxe untersucht wurde. Diese Studie ist Gegenstand

des Zulassungsdossiers und ist auch zwischenzeitlich publiziert worden. Da wurde der gute Langzeiteffekt von Vortioxetin auch dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Habe ich Sie da richtig verstanden, dass die der EMA damals noch nicht vorlag?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Das ist Teil des Zulassungsdossiers gewesen.

Frau Dr. Müller: Lag bereits vor. Trotzdem diese Anmerkung. – Okay, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bolling zur klinischen Relevanz, oder wozu?

Frau Dipl.-Med. Bolling (Fachärztin): Zur klinischen Relevanz, ja, aber auch zu den Möglichkeiten der Versorgung meiner Patienten in einer ländlichen Struktur. Merseburg, wo ich niedergelassen bin, hat 17.000 Einwohner, die Umgebung insgesamt 80.000. Ich versorge im Quartal 850 Patienten, davon ungefähr 450 bis 500 depressive Patienten. Wir haben in Merseburg und Umgebung sechs niedergelassene Psychotherapeuten, drei tiefenpsychologisch, drei verhaltenstherapeutisch.

Ich möchte noch darauf hinweisen, dass ich keine leicht depressiven Patienten in meiner Praxis habe; diese finden sich beim Hausarzt ein oder gehen direkt zum Psychotherapeuten. Ich habe im Moment Wartezeiten von einem halben bis einem Jahr, um einen Patienten – egal mit welchem Schweregrad – psychotherapeutisch behandeln zu können. Das heißt, meine vordringliche Aufgabe ist es, so schnell wie möglich und so gut wie möglich und so individuell wie möglich meine Patienten anzunehmen, zu behandeln und sie so weit fit zu machen, dass sie a) in der Familie und b) vor allem beruflich oder in der Ausbildung oder überhaupt im Leben weiter funktionieren können. Das ist ein relativ harter Job, und ich bin sehr daran interessiert, so differenziert wie möglich behandeln zu können. Das kann ich mit vielen Medikamenten, die bereits auf dem Markt sind. Und ich freue mich, wenn es zusätzlich Medikamente gibt, die in bestimmten Bereichen einen Zusatzeffekt haben.

Ich habe mich sehr intensiv mit den Stellungnahmen beschäftigt und geguckt, was es da gibt, was da dargestellt und nachgewiesen wird. Citalopram hat kardiale Nebenwirkungen; deshalb muss ich bei jedem Patienten ein Vor-EKG machen. Das heißt, der Patient kommt, sagt mir: Mir geht es ganz mies, ich komme nicht mehr raus, ich kann nicht mehr einkaufen gehen, ich kann nicht mehr abwaschen, ich kann das und das nicht mehr. – Ich sage: Jetzt muss ich Sie aber erst einmal zum Hausarzt schicken. Sie müssen ein EKG schreiben lassen, damit wir gucken können, ob Sie Citalopram nehmen können. – Und im Verlauf kommen weitere EKGs dazu.

Ich habe ältere Patienten mit einem Wust an Medikamenten, das sind vier bis sechs internistische Medikamente, wo ich dann gucken muss: kardial, Nebenwirkungen, Einflussnahmen. Das ist also wirklich nicht ganz einfach. Ich habe onkologische Patienten, die aufgrund ihrer Chemotherapeutika zum Beispiel Citalopram auch nicht nehmen können, weil es Wechselwirkungen in der Leber gibt, die den Spiegel verändern. All das sind Sachen, die einem, wenn man einen Patienten vor sich hat und die Anamnese macht, ständig durch den Kopf gehen. – Ich sage bestimmt noch etwas, aber jetzt erst einmal nur so weit. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes habe ich Herrn Eyding, dann Herrn Volz, Herrn Brieden, Herrn Rasch, Herrn Kessel-Steffen und Herrn van Poppel. – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Noch einmal zurück zur Regionalität: Ich kann mich der Frage und der Verwunderung Herrn Kaisers nur anschließen. Ich habe mich wirklich darüber gewundert, dass Sie da nicht noch etwas nachgelegt haben. Sie bieten ja Regionalität als erklärenden Faktor dafür an, dass Sie eine bestimmte Auswahl des Studienpools tätigen und diese erreicht haben. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie aber in Ihrer Analyse die Studienpatienten, die in Europa behandelt worden sind, aber in Studien drin sind, in denen weniger als 80 Prozent der Patienten aus Europa kommen, in die Untersuchung der Regionalität als Faktor gar nicht eingeschlossen. Das kann als Variable, wenn das jetzt 60 Prozent der Patienten sind, wie ich es gehört habe, überhaupt nicht die Regionalität erklären. Sie haben es also ganz einfach nicht zu Ende untersucht. Es wäre aber notwendig gewesen, diese Patienten zur Absicherung von Regionalität als erklärenden Faktor mit einzubeziehen.

In dem Zusammenhang wäre es auch interessant zu wissen, wie die Kategorisierung von Regionalität überhaupt zustande gekommen ist. Ist es denn sicher, dass Europa als Region in der Kategorie genauso homogen ist in sich, wie das jetzt in den Studien dargestellt wird? Oder ist es so, dass zwischen den Ländern oder Regionen innerhalb Europas die gleiche Heterogenität herrscht wie zwischen USA und Europa oder in den Studien, wo die Patienten in der gemischten Population drin sind? Das wäre auch noch eine interessante Information.

Vielleicht können Sie erst einmal dazu Stellung nehmen.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Herr Eyding, dazu, dass Sie es verwunderlich finden, dass wir nichts nachgelegt haben, kann ich Ihnen nur sagen: Wir haben etwas nachgelegt. Das Nachlegen bestand darin, dass wir gesagt haben: Wir haben zwei Wirkstoffe zur Beurteilung: das Vortioxetin und das Citalopram. Beim Vortioxetin gehen wir methodisch so vor, wie wir vorgegangen sind, und wir denken, dass das der richtige Weg ist, weil auch beim G-BA drinsteht, es soll untersucht werden, welche Faktoren diese bedeutsame Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Das haben wir gemacht. Neuen Analysen haben wir uns, nachdem wir die europäischen Citalopram-Studien zugeordnet haben, noch einmal geöffnet, als der Vorschlag kam: Ordnet doch den globalen Studienpool von Citalopram zu. – Das haben wir gemacht. Das heißt also, von den zehn ehemaligen Citalopram-Studien haben wir zwei auf Anraten des IQWiG exkludiert und haben die Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte noch einmal durchgeführt. Dabei haben wir festgestellt, dass die Ergebnisse aus dem Dossier zu 100 Prozent bestätigt wurden. Das heißt also, für die patientenrelevanten Endpunkte, für den primären Endpunkt, für die Response und für die Remission, sehen wir jeweils eine Überlegenheit von Vortioxetin gegenüber Citalopram. Da haben wir also sehr wohl nachgelegt.

Zu der Sie interessierenden Frage, ob es hinsichtlich Europa Homogenität gibt oder Heterogenität: Wir haben den Einfluss der europäischen Länder sehr wohl untersucht, indem wir eine Unterscheidung zwischen Ost- und Westeuropa gemacht haben. Das findet sich ja auch im Dossier. Das wurde ja durchgeführt. Das heißt also, wir haben hier für den deutschen Versorgungskontext, den wir widergespiegelt sehen in dem europäischen, mit einer möglichst hohen Patientenzahl – und zwar ist das der europäische Studienpool – die klinische Beweisführung geführt und haben nicht mehr weiter reduziert; denn dann wäre ja sicherlich

der Vorwurf gekommen: Ihr unterschlagt hier Evidenz. – Das heißt, wir haben die größtmögliche Evidenz bei der Analyse berücksichtigt. Und wiederum muss man sagen: Wenn man sich diese Daten anguckt und die Heterogenität erklärt, sehen wir eine positive klinische Differenzierung von Vortioxetin gegenüber Citalopram.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding?

Herr Dr. Eyding: Also haben Sie bei der Beweisführung der Festlegung des erklärenden Merkmals Regionalität für Heterogenität aus den Studien die 60 Prozent der europäischen Patienten, die jetzt nach meinem Verständnis nicht eingeschlossen sind, bei der Heterogenitätsfeststellung für Europa berücksichtigt, oder haben Sie die nicht berücksichtigt?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Wir haben als Studienpool die R80-Länder gehabt; das heißt, wir haben die Studien verwendet, in denen mindestens 80 Prozent der Patienten aus Europa kamen. Und an diesen – –

(Herr Dr. Eyding: Sie haben sie nicht berücksichtigt!)

– Nein, weil wir davon ausgehen – – Das ist auch ein Schwellenwert, den das IQWiG angewendet und empfohlen hat; den haben wir angewendet. Wir haben noch mal ausgerechnet, was passiert, wenn man den jetzt nach oben korrigiert, indem man R90-Länder nimmt, bei denen also 90 Prozent der Patienten aus Europa kamen oder darüber – 100 Prozent hätten wir auch gern gerechnet, aber es gibt solche Studien nicht –, und wir finden dieselben Ergebnisse. Das heißt, nach unten kann man es natürlich korrigieren. Aber wieder: Wir müssen eine Möglichkeit der Erklärung finden, und die wurde in der Regionalität gefunden. Das zeigt sich auch immer wieder, wenn man diese Datenbankrecherche durchführt, dass eine Heterogenität in der klinischen Forschung sehr wohl bekannt ist, sowohl für somatische als auch psychiatrische Indikationen. Es gibt sehr gute Beispiele aus der Psychiatrie, wo die Regionalität eben die Ursache für die Heterogenität ist. Auch das ist ja ausführlich beschrieben in dem Dossier, wobei man die Arbeit von Niklson sehr gut verwenden kann, in der eben festgestellt wird, dass es an der Regionalität liegt, dass wir eine solch große Heterogenität auch bei Antidepressivastudien haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu noch mal Herr Eyding, dann Herr Kaiser. Dann würde ich gerne in der Wortmeldeliste weitergehen.

Herr Dr. Eyding: Ich habe es immer noch nicht verstanden. Ich bitte jetzt einfach um eine ganz klare Antwort: Sind bei der Auswertung der Regionalität die europäischen Patienten mit in die Analyse eingegangen, die in den Studien sind, wo weniger als 80 Prozent europäische Patienten drin sind – ja oder nein?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Das habe ich ja eben schon ausgeführt, dass wir tatsächlich die genommen haben mit dem Schwellenwert 80 Prozent europäische Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben durch Ihre Erwähnung der Analysen zu Osteuropa und Westeuropa, die ja durchaus bedeutende Heterogenität in manchen Fällen zeigen, noch auf einen Umstand aufmerksam gemacht. Sie haben bei der Auswahl der Studien in Europa zum Beispiel Russland immer Europa zugeschlagen. Das ist von der Fläche Russlands her nicht

ganz korrekt. Das kann man so oder so machen. Mehrere Studien hätten Sie, wenn Sie Russland nicht Europa, sondern Asien zuschlagen würden, nicht im Studienpool Ihrer vier Studien gehabt, weil allein die Menge der Patienten, die in Russland untersucht wurden, die Anzahl der Patienten in Europa unter 80 Prozent gedrückt hätte. Das zeigt alleine schon die Anfälligkeit Ihrer Analyse, dass Sie Ergebnisse zu Studien, die 70 Prozent der Patienten in europäischen Ländern hatten, schlicht und einfach ignoriert haben. Sie reden davon, Ihnen wäre vorgeworfen worden, Sie hätten, wenn Sie die Zahl der Studien noch weiter reduziert hätten, die Evidenz nicht dargestellt, Sie wollten aber das Bestmögliche stellen. Dazu ist zu sagen: Sie haben das Bestmögliche nicht dargestellt. Sie haben zum einen nur 40 Prozent der Evidenz für die Regionalität herangezogen, um die Heterogenität zu untersuchen. Das heißt, es ist völlig unklar auf Basis Ihrer Analysen, ob Regionalität hier der wesentliche erklärende Faktor ist. Zum anderen haben Sie es dann auch nicht in den späteren Analysen zur Untersuchung der Effekte herangezogen. Daran ändert sich auch nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu noch mal Herr Friede, dann geht es der Liste nach weiter.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Herr Kaiser, Sie haben komplett recht, dass man Europa unterschiedlich definieren kann in der Region.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Wir haben uns auch große Gedanken darüber gemacht, ob zum Beispiel die Türkei mit zu Europa gehört, ob Russland mit zu Europa gehört. Wir haben uns auch angesehen, wie andere pharmazeutische Hersteller Europa definieren. Wir haben da eine gewisse Unterschiedlichkeit festgestellt. Wenn Sie sagen, es ist nicht eindeutig zu definieren, dann mag das so sein. Wir haben in dem Dossier genau beschrieben, was wir unter Europa verstehen. Das heißt, wir haben keine Informationen verborgen und haben die entsprechenden Analysen durchgeführt. Wir könnten Europa jetzt natürlich auch nach fünf verschiedenen anderen Klassifikationen untersuchen, aber es steht in der G-BA-Verfahrensordnung, wir sollen eine Erklärung finden. Diese Erklärung haben wir gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Volz.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Ich möchte jetzt nichts über die Definition von Europa sagen –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wäre auch dankbar, wenn wir uns jetzt hier dem fachlichen Diskurs zuwenden könnten.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): – und auch nichts über Heterogenität. Ich möchte nun den Blick auf das Gesamtpaket lenken. Trotz dieser Diskussion sehen wir in dem Gesamtpaket, in dem vorgestellten indirekten Vergleich, auch mit der Nachauswertung, die die Firma vorgelegt hat, in harten patientenrelevanten Parametern – das sind die härtesten Parameter überhaupt, die man sich vorstellen kann, Response und Remission, ergänzt durch NNT –, dass ein deutlicher und überlegener Effekt – so etwas sehen wir in der Regel fast nie – bei zwei Antidepressiva festgestellt worden ist. Aber über die methodischen Implikationen dieses indirekten Vergleichs haben wir nun genug gehört.

Wir könnten auf das Gesamtpaket aber auch in anderer Hinsicht schauen. Es sind in diesem Gesamtpaket meiner Auffassung nach Besonderheiten enthalten, die für die tägliche Anwendung bedeutsam sind. Das sind erstens überlegene Effekte im Vergleich zu anderen Antidepressiva und insbesondere im Vergleich zu Placebo hinsichtlich kognitiver Dysfunktionen bei Depressiven. Es ist die schon angesprochene kardiale Sicherheit. Und es sind insbesondere die deutlichen Ergebnisse der Vergleichsstudie im Vergleich zu Agomelatin. Ich möchte auf diese direkte Vergleichsstudie und auf ihre klinische Bedeutsamkeit etwas näher eingehen. Damit kommen wir etwas weg von der Frage der Heterogenität indirekter Vergleiche.

In dieser Vergleichsstudie hat man versucht, eine klinische Realität nachzubilden. Meiner Auffassung nach ist das relativ gut geglückt. Wir haben in Deutschland, kurz überschlagen, pro Jahr vier bis sechs Millionen depressive Patienten – das beantwortet implizit auch den Stellenwert der Psychotherapie; das ist aber nicht mein Thema –, die in der Regel mit einem Generikum behandelt werden. Das ist ganz überwiegend ein SSRI oder ein SNRI; wir können das mal dahingestellt sein lassen. Dann gibt es nach vier bis sechs Wochen – vielleicht ist die Wartezeit sogar ein bisschen zu lang, aber wir lassen das mal so stehen – zwei Möglichkeiten: Entweder geht es dem Patienten deutlich besser oder eben nicht, oder er hat ein Verträglichkeitsproblem oder eben keins, oder die Kombination aus diesen beiden Möglichkeiten; das ist eine relativ einfache Sache. Eine der gängigen Optionen ist dann eine Umstellung. In dieser Studie wird ein solcher Patient umgestellt auf Vortioxetin bzw. Agomelatin. Diese Patientengruppe, die definiert ist als Partialresponse unter einer Vorbehandlung, geht also in eine dieser beiden Behandlungen ein und wird über zehn Wochen untersucht; ich glaube, der Hauptwirksamkeitspunkt war nach acht Wochen. Hier zeigt Vortioxetin eine Überlegenheit. Es zeigt wiederum eine Überlegenheit – nicht in einem Vergleich zu Placebo, sondern zu einer Vergleichssubstanz. Agomelatin ist aufgrund der Verträglichkeitsvorteile trotz der Notwendigkeit der Leberwertkontrollen und aufgrund eines sehr speziellen Wirkmechanismus eine anerkannte Substanz. Ich glaube, die Zahl der behandelten Patienten ist bereits genannt worden. In dieser Studie wurde eindeutig Überlegenheit gezeigt.

Ich denke, das muss man schon zusammennehmen, dass wir in dieser Metaanalyse verschiedene Punkte haben: Response und Remission, bei Partialrespondern in einem direkten Vergleich Überlegenheit, in direkten Vergleichen Überlegenheit bei bestimmten kognitiven Parametern und die schon angeklungenen Verträglichkeitsvorteile. Das ist ungefähr, wenn man nun zugegebenermaßen etwas optimistisch argumentiert, die Breite des Spektrums der gezeigten Eigenschaften.

Ich finde die Diskussion, welche Studien nun in diesen indirekten Vergleich hätten aufgenommen werden sollen bzw. nicht hätten aufgenommen werden sollen, methodisch gesehen interessant, aber zumindest auch stark verengend, was die gesamte Evidenz der Substanz betrifft. Sie verengt sich nämlich ausschließlich auf die Frage eines indirekten Vergleichs mit den ganzen methodischen Implikationen, die wir bei jedem indirekten Vergleich – egal, wann er gerechnet wird und zu welcher Fragestellung er gerechnet wird – in der einen Variation oder in der anderen Variation immer haben. Das ist nicht das erste Mal, dass diese Diskussionen in der Form geführt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, Herr Brieden, Herr Kessel-Steffen, Herr van Poppel, Herr Roth, Herr Schnitker, Herr Kröger und Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Rasch (vfa): Meine Anmerkung geht eigentlich in dieselbe Richtung. Zuerst einmal eine Richtigstellung: Ticagrelor hat keinen Zusatznutzen aus einem indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Einen nicht quantifizierbaren hat es bekommen. Wir haben das gerade nachgeprüft.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nicht aus dem indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch. Aber wir nehmen es zu Protokoll, und dann wenden wir uns jetzt den hier relevanten Fragestellungen zu.

Herr Dr. Rasch (vfa): Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen für diese Teilpopulation, die dann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir nehmen das zu Protokoll. Sie sagen, es hat keinen. Ich sage – ich habe es noch einmal nachprüfen lassen –: einen nicht quantifizierbaren. Damit haben wir diesen Dissens im Protokoll. Wir müssen jetzt nur dieses Thema hier erschöpfend behandeln. – Bitte schön.

Herr Dr. Rasch (vfa): Dennoch muss man mit Rückblick auf die Gesamtheit der Verfahren, auch wenn wir jetzt Ticagrelor außen vor lassen, feststellen: Es gab zumindest keinen Zusatznutzen aus allen adjustierten indirekten Vergleichen, zu denen man mehrere Studien hätte heranziehen können; das heißt mit dem größeren Studienpool.

Wir haben heute sehr lange darüber diskutiert, wie die Selektionskriterien hätten sein müssen. Wir sehen auch, dass es da unterschiedliche Auffassungen gibt; das ist wie immer bei solchen Diskussionen hier: Aussage gegen Aussage. Bei einigen Punkten sieht man aber, dass da durchaus auch Ermessensspielräume vorliegen: Russland hat Herr Kaiser ja selbst erwähnt; wir wissen nicht, wo man Russland geografisch zuordnen soll. Ich glaube, das wirft auch ein Licht auf alle anderen Selektionskriterien.

Das Problem ist: Wir haben sehr viele und teilweise sehr ungeklärte methodische Fragestellungen. Wir sehen auch, dass es sehr viele Einzelfragen gibt, die der Hersteller für sich vorab festlegen muss. Eine Beratung beim G-BA ist, glaube ich, nicht tiefgehend genug, um all diese Sachverhalte tatsächlich vorab zu klären. Das heißt, wir haben es in sehr vielen Teilbereichen der indirekten Vergleiche mit ungeklärten methodischen Sachverhalten zu tun. Wir erfahren es immer wieder bei abgelehnten indirekten Vergleichen, was der Hersteller falsch gemacht hat. Dann wissen wir auch, wie die Auffassung des IQWiG zu den entsprechenden Einzelfragen ist. Wir haben jetzt zum aktuellen Zeitpunkt zwei Verfahren vorliegen, in denen der Hersteller versucht hat, mit Heterogenität und Vergleichbarkeit der Studien umzugehen. In beiden Fällen war das IQWiG anderer Auffassung. Das war in beiden Fällen die Frage der Studiendauer. Jetzt wissen wir es aus aktuellem Anliegen. Es ist aber, glaube ich, sehr unbefriedigend, dass wir das im Sinne des lernenden Systems erst im Scheitern erfahren.

Ansonsten muss man, um jetzt mal weg von den indirekten Vergleichen hin zum vorliegenden direkten Vergleich zu kommen – das wirft auch einen Blick auf die Festlegung der zVT –, hier noch einmal festhalten: Der G-BA hat wohl mit einem leichten Trend für SSRIs argumentiert. Da hätten wir uns seitens des vfa vielleicht eine etwas tiefergehende Begründung erwünscht. Man muss sich aber auch hier, glaube ich, noch mal die Frage stellen, inwiefern tatsächlich diese Wirkstoffklasse gleichermaßen zweckmäßig für die gesamte Zielpopulation

ist und ob es nicht vielleicht doch eine relevante Teilpopulation gibt, bei der ein direkter Vergleich mit Agomelatin tatsächlich sinnvoll und zweckmäßig wäre. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Sie nötigen mich jetzt jedoch zu zwei Klarstellungen.

Erstens: Sie haben festgestellt, dass die Beratungen beim G-BA offensichtlich nicht tiefgehend genug seien, um die Methodik eines indirekten Vergleiches möglicherweise im Vorfeld abzusprechen. Jedem pharmazeutischen Unternehmer steht es frei, jede Frage, auch solche, die er bezogen auf indirekte Vergleiche hat, in Beratungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss zu adressieren, und er erhält Antworten. Wenn er die Antworten nicht erhält, kann er Nachfragen stellen. Insofern weise ich diese Behauptungen jetzt hier wirklich mit absoluter Entschiedenheit zurück.

Zweitens haben Sie aus der Diskussion über die Zuordnung von Russland festgestellt – wobei Russland noch relativ einfach ist; die ehemalige Sowjetunion wäre schwieriger gewesen –, aus der Zuordnung von Russland zu Europa oder nicht zu Europa ließe sich eine Parallele ziehen zur Unspezifität anderer Kriterien und anderer möglicherweise unklarer Positionen. Ich habe die Diskussionen eingangs über die Methodik so verstanden, dass man hier nicht über irgendwelche Pillepalleddinge – ich verwende bewusst diese Formulierung – diskutiert hat, sondern über die Frage, ob man nicht bewusst durch die Selektion, die sich dann am Ende durch diese positiven Effekte, die eben vom Herrn Professor beschrieben worden sind, auszeichnete, die Studien herausgepickt habe, die diese positiven Effekte zeigen, und andere, die eben andere Effekte zeigen, aus welchen Gründen auch immer rausgelassen hat. Das ist etwas völlig anderes als die Frage, ob jetzt Russland oder die Türkei zu Europa gerechnet werden müssen. Insofern sehe ich da keinen Anlass zu Zynismus irgendwelcher Art.

Dritte Feststellung: Es gibt eine Dossierbewertung des IQWiG, in der eine Reihe von Fragestellungen aufgeworfen worden sind. Es hätte die Gelegenheit gegeben, zu diesen Fragestellungen auch detailliert Stellung zu nehmen. Das ist – jedenfalls nach meiner Wahrnehmung – nicht in dem Umfang geschehen, wie es möglich gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund: Man kann natürlich sagen: Das, was wir vorgelegt haben, ist so gut, dass wir uns einer fachlichen Diskussion nicht stellen. Ob das aber ein probates Mittel ist, wage ich an der Stelle zu bezweifeln.

Gestatten Sie mir diese Hinweise, weil sie, glaube ich, für die Einordnung der Diskussion, die wir hier führen, wichtig sind.

Der Herr Professor hat eben gesagt: Das zeigt Effekte. – Klar, das bestreitet ja keiner. Die Frage ist nur: Habe ich Selection of the best betrieben und die anderen Studien dann irgendwie hintangeschoben? Das ist für mich eine ganz entscheidende Frage.

Die hier dem direkten Vergleich unterzogene Substanz – das sage ich noch einmal; das ist aus den bisherigen Wortmeldungen auch ein Stück weit klar geworden – ist nach alledem, was hier dargestellt worden ist, eigentlich so etwas – jetzt sage ich es einmal untechnisch –, was als Second-Line-Therapie eingesetzt wird. Wir haben es aber hier mit einem Wirkstoff zu tun, der jedenfalls vom Label her als First-Line-Therapie eingesetzt wird. Wenn wir schon über Methodik sprechen, dann müssen wir auch Second Line mit Second Line und First Line mit First Line vergleichen. Das nur der guten Ordnung halber, damit wir hier nicht irgendwo im Nirwana diskutieren.

Wir gehen jetzt weiter mit Herrn Brieden.

Herr Prof. Dr. Brieden (galor): Die Clusteroptimierung ist hier schon mehrfach erwähnt worden. Ich durfte diese durchführen zur Untersuchung der Fragestellung, wo die Heterogenität herkommt. Ich bin von Hause aus Mathematiker, habe eine Professur für Statistik. Ich liebe es, mit Zahlen zu rechnen; ich rechne die herauf, ich rechne die herunter, aber am Ende des Tages möchte ich eigentlich wissen: Was bedeuten die? Wo kommt das denn eigentlich her? – Die besagte Clusteranalyse bzw. Clusteroptimierung ist ein Tool in den unterschiedlichsten Anwendungsgebieten, um interdisziplinär mit den jeweiligen Fachexperten Dinge in Daten zu analysieren, Strukturen zu erkennen. Das habe ich nun mit den vorliegenden Daten für die Vortioxetin-Studie gemeinsam mit Professor Pogarell machen dürfen. Das ist natürlich wahnsinnig spannend, wenn man als Mathematiker plötzlich mit einem Mediziner zusammenarbeitet. Und umso spannender ist es, wenn der Mediziner dann irgendwann sagt: Ah ja, in diesen Strukturen erkenne ich genau das, was wir eigentlich in der medizinischen Fachliteratur auch schon lesen, und es ist tatsächlich ein Grund für Heterogenität.

Da ist für mich dann der Punkt gekommen, wo ich mich als Methodiker zurückziehe und sage: In der Tat hat auch in diesem Fall bei dieser Anwendung eine Methode zunächst mal interessante Ergebnisse geliefert, gewisse Zahlen. Aber wenn dann der Mediziner, der Kliniker, sagt: „Das ist mir aus meinem klinischen Alltag bekannt“, dann ziehe ich mich letztendlich aus dieser Diskussion zurück und würde aus meiner Sicht auch tatsächlich sagen: Da ist eine begründete Heterogenität in den Daten zwischen Europa und Nicht-Europa.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kessel-Steffen, Herr van Poppel, Herr Roth.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Herr Professor Hecken, Sie haben gerade in einer Ihrer letzten Äußerungen noch einmal Agomelatin und Second Line angesprochen. Wenn man sich das Indikationsgebiet von Agomelatin anschaut, dann stellt man fest, dass Agomelatin zugelassen ist zur Behandlung der Depression bei erwachsenen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Das ist identisch zu dem von Vortioxetin. Wenn Sie selber sagen, diese Substanz wird als – ich glaube, Ihre Formulierung war so – Second Line eingesetzt, dann bedeutet das ja, dass zunächst andere Substanzen eingesetzt werden, beispielsweise SSRI oder NSRI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Ich habe das antizipiert, was der Herr Professor eben gesagt hat: Man probiert im Vorfeld zunächst. Und wenn es dann entweder Unverträglichkeit oder mangelnden therapeutischen Erfolg gibt, dann switcht man um. Deshalb habe ich – das werden Sie im Wortprotokoll nachlesen – gesagt: Ich spreche hier untechnisch von einer Second Line, die in der Versorgungspraxis praktiziert wird, wegen der Nebenwirkungen, wegen der Leberwerte etc. pp. – Das ist, glaube ich, auch im der Einleitung ein Stück weit klargeworden. Nur damit wir hier begrifflich klar diskutieren.

Dass die Zulassung eine andere ist, das sei dahingestellt. Nur dass man eher zurückhaltend in der Anwendung ist, es eher erst als Mittel der zweiten Wahl nimmt, war ja auch einer der Gründe, warum wir es nicht als zVT aufgenommen haben.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): Die Zulassung umfasst ja beides, also –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kennen wir. Wir haben die Zulassung gelesen.

Herr Kessel-Steffen (Lundbeck): – sowohl die Akuttherapie oder den Therapiebeginn als auch die Folgetherapie. Und im Grunde genommen haben wir beides in diesem Dossier dargestellt: nämlich im indirekten Vergleich, wenn man so will, die Erstbehandlung gegenüber Citalopram als auch dann die direkte Vergleichsstudie eben gegen Patienten, die umgesetzt werden müssen, die dann im Regelfall mit der Ersttherapie – sei es SSRI oder SNRI – nicht mehr weitertherapiert werden können. Von daher erachten wir das sehr wohl als relevant.

Herr Kaiser, Sie haben eingangs gesagt: Bei der Kosten-Nutzen-Bewertung hätten Sie Agomelatin nicht als relevant bezeichnet. Ich kann das gerne vorlesen; auf Seite 37 des Abschlussberichtes steht:

In die Kosten-Nutzen-Bewertung werden die relevanten Komparatoren des Indikationsgebiets (... selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Agomelatin ...) einbezogen.

Aus meinem Verständnis ist das dort also exakt so formuliert, wie ich es eingangs auch gesagt habe.

Vielleicht zuletzt: Der G-BA hat ja seinerzeit mit dem Bestandsmarktaufruf, der dann zurückgenommen wurde, unter anderem auch Agomelatin kurzfristig in die AMNOG-Bewertung einbezogen. Zumindest laut Gesetzgeber sollen das Substanzen sein, die in der Versorgung von Bedeutung sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie die Genese der Bestandsmarkt看wertung verfolgen, dann werden Sie feststellen, dass Agomelatin – es war in der Aufrufkette drin; also nur, um auch das hier richtig im Protokoll abzubilden und keine Unrichtigkeiten darzustellen – keine Substanz war, die als solche den Aufruf impliziert hat, sondern nur als eine möglicherweise in einem Therapiegebiet angewandte Substanz in der Folge einer anderen Leitsubstanz aufgerufen wurde. Das ist sehr wichtig, wenn Sie sich die seinerzeitigen Veränderungen und Gestaltungen der Verfahrensordnung des G-BA zum Bestandsmarktaufruf anschauen, wo sehr sauber differenziert wird.

Zur Kosten-Nutzen-Bewertung hat Herr Kaiser eben, glaube ich, das Seinige gesagt. Das nehmen wir zur Kenntnis. – Herr van Poppel, bitte.

Herr van Poppel: Ich habe zwei Fragen zu dem, was eben schon im Zusammenhang mit der Indikation angesprochen wurde. Die Zulassung von Vortioxetin umfasst sowohl die Akuttherapie als auch die Erhaltungstherapie. In dem Zusammenhang habe ich eine Frage an die Kliniker, vielleicht an den Vertreter der DGPPN aufgrund deren Zuständigkeit bei der Koordination der NVL Unipolare Depression, und eine Frage an den pU.

Die Frage an die Kliniker: Stimmt es, dass die Therapie einer depressiven Episode grundsätzlich auf das Erreichen einer Remission und die Remissionserhaltung ausgelegt worden ist und dass hierbei grundsätzlich angestrebt wird, das Erreichen einer Remission und die Remissionserhaltung mit demselben Präparat zu erreichen?

Die Frage an den pU lautet, kurz gefasst: Warum haben Sie keine Langzeitdaten eingereicht? Warum haben Sie keine Daten zum Remissionserhalt eingereicht, nicht im Dossier, aber auch nicht im Rahmen der Stellungnahme?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Gründer, wollen Sie beginnen? Die erste Frage ging an Sie.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Ja. – Das ist sehr einfach zu beantworten. Mit der Therapie wird immer erstrebt, eine vollständige Remission zu erreichen und natürlich den Erhalt der Remission; deshalb machen wir eine Erhaltungstherapie. Wenn möglich, wird das mit der gleichen Substanz gemacht. Das heißt, die Substanz, mit der ich die Akuttherapie mache, führe ich dann in der Erhaltungstherapie, wann immer möglich, fort. Das ist klinischer Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht darf ich an der Stelle eine kurze Nachfrage an Sie richten. Herr Professor Gründer, Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme auch adressiert, dass Sie die Einengung des Studienpools als kritisch ansehen, sagen aber gleichwohl, es muss bzw. sollte in irgendeiner Form bewertet werden. Dann ist die Frage: Wenn es von vornherein eingengt und kritisch ist, wie kann dann ohne Aufbereitung trotzdem eine vernünftige adjustierte Bewertung erfolgen? Vielleicht können Sie dazu zwei, drei Takte sagen.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Ja, sehr gerne. – Wir haben ja deutlich dargestellt, dass wir es sehr bedauern, dass, aus unserer Sicht zumindest, letztendlich eine Bewertung der vorliegenden Evidenz überhaupt nicht stattgefunden hat, weil sich IQWiG und pharmazeutisches Unternehmen nicht darauf einigen konnten, welche Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Das ist sehr bedauerlich. Es mag sein, dass wir als Fachgesellschaften nicht über die Ressourcen verfügen, um zu überprüfen, welche Studien nun wirklich die geeigneten sind, um einen solchen Vergleich herzustellen. Aber dann, wenn man sich nicht einigen kann, sollte man unserer Meinung nach doch zumindest die vorliegende Evidenz heranziehen, um daraus zu einer Bewertung zu kommen. Dass in einem 110-seitigen IQWiG-Gutachten eine Evidenzbewertung nicht stattgefunden hat, finden wir sehr bedauerlich.

Ich habe in der Stellungnahme ausgeführt, dass Begriffe wie „Lebensqualität“ oder „Nebenwirkungen“ ein einziges Mal vorkommen. Da fragen wir uns schon: Werden wir, wenn wir hier nur über Methodik sprechen, der Bewertung der vorliegenden Evidenz noch gerecht? Das ist, finde ich, ein sehr kritischer Punkt.

Es ist auch nicht zynisch gemeint, wenn wir die Diskussion über die Frage, ob Russland nun Europa ist oder Asien, nicht wirklich hilfreich finden; denn die Heterogenität, die wir in unseren Patientenkollektiven haben, die wir tagtäglich behandeln – das ist der zweite Punkt in unserer Stellungnahme –, ist so unendlich viel größer als die Heterogenität, die Sie in solchen Studienvergleichen heranziehen. Über diese Heterogenität sollten wir mal reden. Die führt dann dazu – das haben wir ausgeführt –, dass man letztendlich, wenn man von einem Patienten mit einer Depression spricht, von über 200 verschiedenen Patiententypen sprechen könnte. Rein von der Phänomenologie – da haben wir noch nicht von Biologie geredet, da haben wir noch nicht von Genetik geredet und von vielen anderen Faktoren, die die Heterogenität erklären –: Depression ist kein einheitliches Krankheitsbild. Dem muss man einfach Rechnung tragen, wenn man eine neue Substanz bewertet. Da gehen dann Dinge ein wie sexuelle Funktionsstörung, QTc-Zeitverlängerung usw.; all das ist leider nicht passiert. Das möchte ich jetzt gar nicht dem IQWiG anlasten; das ist, glaube ich, dem Verfahren anzulasten. Das ist auch dem pharmazeutischen Unternehmen anzulasten – das sage ich hier ganz

deutlich –, dass hier keine Einigung gefunden worden ist, wie die vorliegende Evidenz wirklich gemeinsam sinnvoll zu bewerten ist. Ich meine, da müssten wir zu einem anderen Umgang miteinander kommen, damit wir in Zukunft tatsächlich noch neue Psychopharmaka in Deutschland sehen; und diese brauchen wir dringend.

Ich habe – das ist jetzt wirklich das letzte Statement – schon im Februar, als wir hier Lurasidon diskutiert haben, ausgeführt, was wir als Fachgesellschaft wirklich befürchten: Wenn man sich auf dieser Ebene mit neuen Psychopharmaka auseinandersetzt, dann werden wir neue Psychopharmaka in den nächsten Jahren hier nicht sehen, dann werden sich mehr pharmazeutische Unternehmen, wie das in den vergangenen Jahren schon geschehen ist, aus dem ZNS-Bereich zurückziehen, und dann haben wir, wenn es um die große Gruppe der psychisch Kranken geht, ein großes Problem. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gründer. – Herr Roth, Herr Schnitker, Herr Krüger, Frau Wenzel-Seifert, Herr Volz, Herr Dierks und Frau Müller.

Herr Dr. Roth (Facharzt): Ich bin seit 1986 niedergelassener Arzt und vertrete hier eine Praxis von insgesamt sieben Ärzten. Wir betreuen etwa 4.000 Patienten im Quartal, davon etwa 500 Patienten in Altenheimen. Ich bin aus eigenem Antrieb und auf eigene Kosten hier und möchte eigentlich für meine Patienten sprechen und nicht für mich. In der Gruppe der Erkrankten, die wir sehen und behandeln, ist die größte Gruppe innerhalb eines Quartals die der depressiven Patienten.

Ich habe möchte aufgrund der Erfahrungen, die ich mit der Substanz sowohl im Altenheim wie auch bei jungen Patienten gemacht habe, und aufgrund der eben genannten Nebenwirkungsprofile auf die Substanz eigentlich im klinischen Alltag nicht mehr verzichten. Ich habe auch Patienten, die nun erstmals wirklich zufrieden behandelt sind. Ich habe in meinem Statement einen solchen Patienten zu Wort kommen lassen.

Ich bin sehr angetan von der Tatsache, dass wir die kardialen Nebenwirkungen vernachlässigen können bzw. diese nicht auftreten. Ich komme aus dem Randbereich von Stuttgart. Wir betreuen rundum Altenheime; das sind jeweils dann Häuser mit 10 bis 20 bettlägerigen Patienten; die keine EKGs kriegen, die keine Blutbildkontrollen und sonst was kriegen. Wenn ich jetzt eine Substanz habe, mit der ich helfen kann, ohne auf EKGs achten zu müssen, dann finde ich das prima.

Ich möchte hier gar keine ewig langen Ausführungen machen; ich beziehe mich auf das Statement des G-BA auf Seite 19 der ausgelegten Infobroschüre: Ein „Zusatznutzen kann auch darin bestehen, dass geringere Nebenwirkungen auftreten.“ In meinen Augen ist das mit dieser Substanz genau der Fall. Ich möchte an die Entscheidungsträger hier appellieren, uns diese Substanz in der Praxis zu bewahren, unter anderem bitte auch unter dem Aspekt, dass wir hier keine Abzockerei eines pharmazeutische Unternehmens haben, sondern tägliche Behandlungskosten haben, die im oberen generischen Bereich liegen. Also im Endeffekt ist es aus meiner Sicht für die Kostenrelevanz im Gesundheitswesen praktisch bedeutungslos, ob diese Substanz als generische Substanz zu diesem Preisniveau kommt oder nicht. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Roth. – Herr Schnitker, bitte, dann Herr Krüger.

Herr Dr. Schnitker (IaS): Ich möchte zunächst eine Sache richtigstellen, weil das hier am Rande – ich sage es mal so – ein bisschen lächerlich gemacht worden ist. Das ist die Frage mit der Eingruppierung von Russland. Die Studien, die wir gemacht haben, sind sehr wohl nach Ländern differenziert worden. Wir haben unterschieden in der großen Darstellung in Osteuropa; wir haben Nordeuropa unterschieden, wir haben Westeuropa unterschieden. Osteuropa, also der Bereich, der hier jetzt eine Rolle spielt, wird wesentlich geprägt durch eine einzige Studie. Und diese einzige Studie ist nicht in Russland durchgeführt worden, sondern fast ausschließlich in der Ukraine. Die Zuordnung zu Europa ist da auf jeden Fall richtig. Dazu würde man sagen, das ist eine richtige Zuordnung.

Zum anderen kommt die Frage nicht: Warum hat man nicht die deutschen Studien ausgewertet? Das wäre doch der naheliegende Kontext. Es ist so: Es existiert für Vortioxetin keine deutsche Studie. Und es gibt für Citalopram nur eine einzige deutsche Studie, die kontrolliert durchgeführt worden ist. Da ist Citalopram ein Komparator, und zwar ein Komparator für das Johanniskraut, und ist daneben dann auch gegen Placebo verglichen worden. Diese Studie ist definitiv komplett von der Firma Steigerwald in Deutschland durchgeführt worden. Die Studie ist mir bekannt. Wir wissen, was dabei herausgekommen ist. Das Ergebnis spiegelt genau das über Citalopram wider, was in den anderen Studien auch da war. Es gibt also keine anderen Daten, und es hat keinen Sinn gemacht, jetzt eine deutsche Auswertung zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnitker. – Herr Krüger und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Ich bin zu 50 Prozent in der Forschung und zu 50 Prozent in der Versorgung tätig. Was mich im Prinzip hierher treibt, ist einmal die Sorge um Innovationen in der Versorgung unserer Patienten, aber auch der Punkt, dass ich mit meinen eigenen Ansätzen in der Forschung voranzukommen habe.

Ein kurzer Aspekt jetzt nur als Ergänzung zur Verträglichkeit von Vortioxetin: Ich wende es regelmäßig an; ich kann insofern aus der klinischen Erfahrung sprechen. Ich kenne aber auch das Studienpaket und muss sagen: Es war selten so – das ist gewissermaßen ein Alleinstellungsmerkmal –, dass wir kardial, hepatisch, aber auch im Hinblick auf Sedierung, Gewichtszunahme und Sexualität/Partnerschaft – das ist auch ein wesentlicher Schwerpunkt meiner Sprechstunden – letztlich so entspannt etwas verschreiben können, ohne weitergehende Untersuchungen machen zu müssen.

In meiner Stellungnahme bin ich ja insbesondere noch mal auf das Thema Sexualität und Partnerschaft eingegangen, weil mir das persönlich sehr am Herzen liegt und weil ich weiß, dass Sedierung, Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktion die drei häufigsten Gründe sind, warum Patienten ihre Medikation absetzen. Man weiß und sieht aus den Daten, dass mittel- oder langfristig leider nur noch 30 Prozent unserer Patienten die Medikamente nehmen. Ein häufiger Grund ist Partnerschaft und Sexualität. Und wenn man das gesamte Datenpaket würdigt, die klinischen Studien, die ja recht umfassend sind, dann muss man sagen: Dieser pharmazeutische Unternehmer ist einer der weniger Unternehmer, der überhaupt Sexualität und Partnerschaft und damit auch Lebensqualität gewürdigt hat und gezeigt hat, dass sich Vortioxetin hier im Prinzip weitgehend neutral verhält.

So viel von meiner Seite, der ich, wie gesagt, sowohl die wissenschaftlichen Probleme als auch die Probleme in der Versorgung kenne. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Krüger. – Frau Wenzel-Seifert bitte.

Frau Wenzel-Seifert: Ich möchte gerne auch auf das Thema sexuelle Dysfunktion eingehen, was ja leider sehr vernachlässigt wird bei der Beurteilung von Psychopharmaka, insbesondere Antidepressiva. Das ist ja ein Faktor – das wurde eben gesagt –, der sehr häufig zu vorzeitigen Therapieabbrüchen führt und damit wiederum zu Rückfällen. Die Inzidenzen mit SSRI liegen bei 60 bis 80 Prozent unter Therapie und bilden sich dann erst beim Absetzen wieder zurück. Es ist also nicht nur eine Frage des Therapieerfolges, sondern es lässt sich in vielen Fällen eben auf das SSRI oder die SNRI zurückführen. Was da eine Rolle spielt, ist die serotonerge Wirkung. Da wundert mich jetzt ein bisschen, dass Vortioxetin hier so günstig abschneidet. Und dazu habe ich einige Fragen.

Vortioxetin wirkt ja auch serotonerg. Wie kann man den Effekt erklären, vielleicht nur mechanistisch? Ist es eine Frage der Dosis? – Wir haben ja gehört, dass in den USA teilweise höher dosiert wurde als in den europäischen Studien. Hat sich dort unter höheren Dosen auch dieser Vorteil bei der sexuellen Dysfunktion gezeigt?

Eine weitere Frage: Wie wurde die sexuelle Dysfunktion überhaupt erhoben? Wir haben ja das Problem, dass man nicht auf die Spontanerfassung zurückgreifen kann, dass man hier systematisch Fragebögen erheben muss. Ist es bei einem indirekten Vergleich dann überhaupt möglich, entsprechende Vergleiche anzustellen? Sie sagten, es gebe auch noch eine zusätzliche Studie. Vielleicht können Sie dazu noch ein bisschen was sagen.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Die Datenlage ist ja so, dass in den Studien zwei Skalen eingesetzt wurden: die Arizona Sexual Experience Scale und das Changes in Sexual Functioning Questionnaire. Das sind zwei Skalen, die auch die WHO empfiehlt. Ich bedaure natürlich, dass das bislang so wenige Unternehmer gemacht haben. Hier ist es erfolgt. Das ist das eine. Das heißt, es geht über Spontanberichte hinaus; denn man weiß: Patienten trauen sich in der Regel gar nicht, darüber zu sprechen. Wenn man sie aktiv fragt, dann kommt erst die wirkliche Situation zutage, und da sind sexuelle Dysfunktionen, wie Sie zu Recht sagen, häufig.

Pharmakologisch gesehen vielleicht ganz kurz: Wir sprechen ja hier nicht über ein SSRI in dem Sinne. Serotonin wird natürlich gemäß der pharmakokinetischen Studien erhöht im synaptischen Spalt, aber das Medikament scheint sich ja selbst postsynaptisch zu regulieren im Sinne auch von Antagonismen. Gerade bei 5-HT_{2C} – nur ganz kurz am Rande – finden wir einen Antagonismus. Das ist ganz wichtig. Und wir finden bei 5-HT_{1A} einen Agonismus. Das ist der einzige Subrezeptor, der für Sexualität förderlich ist. Es ist also offensichtlich bei diesem Präparat gelungen, das Rezeptorprofil so anzusteuern, dass es sich am Ende des Tages neutral verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Wenzel-Seifert? Die Frage nach der höheren Dosierung war jetzt noch nicht beantwortet

Frau Wenzel-Seifert: Vielleicht noch zu der Dosisfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie sich das mit der höheren Dosierung bei den Amerikanern verhält, müsste sich eigentlich aus der Antwort erschließen, nämlich dass es da keinen Unterschied gibt.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Je nach Analyse, also je nachdem, welchen Datensatz man anschaut, sieht man gar keinen Effekt. Es gibt einzelne Studien, die haben ab 20 mg eine erhöhte Inzidenz für sexuelle Dysfunktion beobachtet. Andere Studien sehen das nicht. Das heißt also, das ist ein Dosisbereich. Ich glaube, da müssten wir einfach noch mehr Daten haben und uns das genauer anschauen, um es zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber bei den 15 mg sehen wir halt noch nichts.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Richtig, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert, reicht das? – Gut, dann haben wir als nächstes Herrn Volz.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Ich möchte noch einmal auf einen Bereich eingehen, den ich zwar vorhin unter anderem schon mal adressiert habe, der aber meiner Auffassung nach bisher nicht genügend gewürdigt worden ist: Das ist die kognitive Dysfunktion. Vielleicht darf ich das in wenigen Sätzen versuchen zu schildern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Wir unterscheiden gewissermaßen zwei Dimensionen. Wir unterscheiden die Beschwerde, die der Patient äußert: „Ich bin vergesslicher geworden. Mir fällt das gar nicht mehr so ein. Ich kann mich nicht so gut konzentrieren“ – das wäre also die subjektive Ebene, wenn ich das so umreißen darf – von der – in Anführungszeichen – objektiven Ebene, also das, was wir beispielsweise mit neuropsychologischen Verfahren an Konzentration und Merkfähigkeit messen können.

Bisher gibt es, soviel ich weiß – ich denke, ich kann insbesondere diese Datenlage einigermaßen überschauen –, kein Antidepressivum, das in einer so dichten Studienlage speziell diese Effekte mit einem positiven Ergebnis untersucht hat. Dass kognitive Dysfunktionen sehr eng verknüpft sein können mit der Fähigkeit zu arbeiten und wahrscheinlich – wenn gleich dies nicht bewiesen ist – mit Krankschreibungen, insbesondere mit der Unmöglichkeit, zeitgerecht wieder arbeiten zu können, liegt meiner Meinung nach auf der Hand. Es ist ein sehr spezifischer Vorteil, der – das muss ich auch noch einmal sagen – in der Beurteilung der Gesamtevidenz, die wir haben, nicht ausreichend bzw. eigentlich überhaupt nicht berücksichtigt worden ist. Das ist eine ganz andere Zugangsmöglichkeit als die meiner Auffassung nach zu kurz gegriffene Diskussion über die Sinnhaftigkeit von indirekten Metaanalysen. Da kann man nämlich in direkte Studien gehen und kann sich überlegen, ob man das seinen Patienten zugutekommen lassen will oder ob man es ihm eben nicht zugutekommen lassen will. Das ist die Frage, die der Kliniker hat, Ukraine hin oder her – man kann ja keine Bemerkungen mehr machen, ohne auf das Europaproblem einzugehen; das habe ich jetzt auch noch mal gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich denke, wir sollten jetzt nicht über den Status der Ukraine, der im Augenblick ja auch heiß umkämpft ist, diskutieren. Also: Haken dran an die Europadebatte. – Ich gebe jetzt Herrn Professor Dierks das Wort. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dierks (Lundbeck): Ich halte es nicht für zwingend, die direkte Vergleichsstudie gegenüber Agomelatin hier auszublenden. Die Verfahrensordnung räumt direkten

Vergleichsstudien den Vorrang ein. Die direkte Studie ist zudem auch die Zulassungsstudie, die auch nach der Nutzenbewertungsverordnung grundsätzlich zugrunde zu legen ist. Dies entspricht auch der gesetzgeberischen Intention aus dem 3. Arzneimittelrechtsänderungsgesetz, wonach beabsichtigt war, bei vorhandener Evidenz den Nachweis des Zusatznutzens nicht lediglich aus formalen Gründen scheitern zu lassen. Deswegen will ich noch mal kurz darauf eingehen, dass es zumindest vertretbar, wenn nicht sogar notwendig erscheint, Agomelatin als Vergleichstherapie hier zuzulassen.

Wir hatten ja eben die Diskussion über First oder Second Line. Die Versorgungsrelevanz liegt, wie ich glaube – unabhängig von der Fachinformation –, darin, dass es sich um Patienten handelt, die nach einer initialen Behandlung mit einem preiswerten Generikum auf eine andere Wirkstoffklasse umgestellt werden sollen. Man spricht hier von Switchpatienten. Und das ist sowohl bei Agomelatin der Fall wie auch bei Vortioxetin zu erwarten und ja auch von den Experten hier angesprochen worden.

135.000 GKV-Patienten pro Jahr sind auch nicht bedeutungslos. Es gab eine Kosten-Nutzen-Bewertung, in der auch Agomelatin thematisiert wurde. Also, so ganz ein No-Go scheint das ja nicht zu sein, sich mit der Substanz zu beschäftigen.

Nicht zuletzt wurde darauf hingewiesen, dass das Produkt im Bestandsmarktaufruf auch dabei war, auch wenn man hier, wie Herr Professor Hecken ja sagte, etwas genauer hinschauen muss. Aber die Anforderungen an die zVT nach 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung sind erfüllt. Agomelatin hat eine Zulassung für das Anwendungsgebiet. Es gibt kein vorrangiges anderes Arzneimittel, das der G-BA hier schon bewertet hätte. Es gehört nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet; denn es ist in der Leitlinie erwähnt. Da würde mir als Jurist allein ein leichter Trend, wie es im Dokument des G-BA heißt, nicht ausreichen, um dieses als zVT auszuschließen.

Deswegen wäre meines Erachtens der richtige Weg gewesen, zu sagen: Okay, es gibt vielleicht andere Vergleichstherapien, die wir aus Sicht des G-BA oder des IQWiG für zweckmäßiger halten, aber die hier vorgelegten Erkenntnisse blenden wir nicht völlig aus, sondern wir werten sie zumindest cum grano salis. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dierks. – Frau Müller, dann Frau Bolling.

Frau Dr. Müller: Ich versuche, mich kurz zu fassen, wir sind ja leider schon deutlich über der Zeit, deshalb nur eine ganz kurze Frage an die Fachgesellschaft, und zwar einfach, um da mal auf den Punkt zu kommen. Es geht jetzt nicht darum, detailliert zu erfahren, welche Studien aus dem Pool berücksichtigt werden – das wurde ja lang und breit diskutiert –, sondern darum, ob es sozusagen eine gewisse Auswahl von Studien gab, die sozusagen besonders günstig war für diesen Wirkstoff.

Es ist ja auffällig, dass bei der Auswahl, die hier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurde, ein Vorteil gezeigt werden konnte. Gerade die Fachgesellschaften haben ja darauf hingewiesen – Sie jetzt auch noch einmal, Professor Gründer, oder auch andere Experten –, dass es normalerweise in diesem Bereich aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes sehr schwer ist, überhaupt einen Zusatznutzen nachzuweisen, und dass normalerweise unterschiedliche pharmakologische Strategien eine ähnliche Wirksamkeit zeigen. Also wenn ich so etwas höre, denke ich, das ist aber merkwürdig, wenn jetzt hier ein Vorteil ge-

zeigt werden kann, was üblicherweise nicht der Fall ist. Wenn Sie vielleicht dazu noch einmal etwas sagen könnten. Es wäre ja an sich auch ausreichend, wenn ein Nebenwirkungsvorteil gezeigt werden könnte bei einer vergleichbaren Wirksamkeit – für uns, für die frühe Nutzenbewertung. Bloß als Hinweis.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Wir haben uns explizit und bewusst nicht dazu geäußert, ob wir einen Wirksamkeitsvorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram sehen, weil wir nicht, wie ich eben sagte, über die Ressourcen, über die ein pharmazeutisches Unternehmen oder das IQWiG verfügt, verfügen, um eine solche Bewertung vornehmen zu können. Wir bewerten die Bedeutsamkeit eines Medikamentes anhand des Gesamtpaketes und nicht anhand einzelner Studien wie zum Beispiel einer Studie gegenüber Agomelatin. Wenn Sie eine Studie vorlegen, die eine Überlegenheit gegenüber einem Vergleichspräparat zeigt, dann heißt das nicht, dass Sie daraus einen Zusatznutzen ableiten können; das ist meine Überzeugung. Es gibt viele Vergleichsstudien, die zunächst eine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen zeigen; die nächste Studie zeigt dann aber eine solche Überlegenheit nicht mehr. Es ist immer die gesamte Evidenz, die Sie heranziehen müssen, und die ist tatsächlich positiv. Da gehen vor allen Dingen auch Nebenwirkungen ein.

Letztendlich können Sie aber sicherlich metaanalytisch – das ist vielfach gezeigt worden – zeigen, dass bestimmte Substanzen anderen Substanzen gegenüber überlegen sind. Das kann man machen. Ob das hier gelungen ist, möchte ich nicht bewerten. Aber es gibt Antidepressiva, die metaanalytisch in Cochrane-Analysen Vorteile gegenüber anderen haben. Die Substanzen möchte ich hier nicht nennen. Auf der Basis einer Studie würde ich nicht zu einer Zusatznutzenbewertung kommen. Das, glaube ich, kann man nicht tun. Aber die Gesamtevidenz, die hier genannt worden ist – die kognitiven Störungen, das Nebenwirkungsprofil –, muss eine Rolle spielen im Zusammenhang damit, dass es sich um ein neues Pharmakon handelt mit einem nicht revolutionär neuen, aber mit einem neuen Rezeptorprofil, das dann eben in der Klinik auch eine bestimmte Subpopulation von Patienten erreicht oder erreichen könnte, die ich bisher nicht ansprechen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bolling bitte.

Frau Bolling (Fachärztin): Ich habe eine Anmerkung zu den Aussagen von Herrn Dierks, weil für mich ein Zungenschlag dabei war, den ich so nicht stehen lassen will. Meine preisgünstigen Generika sind durchaus gute Medikamente, mit denen ich auch erfolgreich behandeln kann. Sie werden auch von vielen Patienten durchaus gut vertragen und haben durchaus wenige Nebenwirkungen. Nichtsdestotrotz ist es so, dass es eben Patienten gibt, die darunter Nebenwirkungen entwickeln.

Im Übrigen: Ich wende keine Fragebögen in der Praxis an, aber ich habe einen Stempel. Und nach diesem Stempel, damit ich nichts vergesse, befrage ich die Patienten, und da gehören sexuelle Dysfunktionen ganz klar dazu. Jeder wird gefragt – manchmal werde ich rot, manchmal werden die anderen rot –, aber es ist ein wesentlicher Bestandteil wie auch die kardiale Sicherheit und die Kognition, die für viele Patienten sehr wesentlich ist.

Ich habe hier einen Zettel mit – Sie sehen es: handgeschrieben –, auf dem meine bisher mit Vortioxetin behandelten Patienten stehen. Ich könnte Ihnen zu jedem Patienten – ich habe sie alle im Kopf – die Geschichte erzählen, ich könnte Ihnen die Anamnese erzählen; ich könnte Ihnen den Krankheitsverlauf erzählen und die Symptome. Ich könnte Ihnen auch sagen, warum ich sie neu darauf eingestellt habe oder warum ich sie umgestellt habe. Ich habe

einen Fallbericht angehängt. Ein Fall ist mir besonders nahe: Das ist eine Lehrerin, mit der wir im letzten Jahr sehr darüber diskutiert haben, ob sie in Rente geht oder nicht, weil wir mit allen bisher durchgeführten Maßnahmen einschließlich einer EKT-Behandlung sie nicht wirklich so in die Remission gekriegt haben, dass sie anhaltend gut an ihrer Schule ihre Klasse versorgen konnte. Diese Patientin hat auf dieses neue Präparat gewartet – es war ja auch lange vorangekündigt –, und wir haben sie darauf eingestellt. Sie kann seit einem halben Jahr ohne Krankschreibung ihren schulischen Angelegenheiten gut nachkommen. Da mag ein kleiner Placeboeffekt dabei sein, da mag etwas Suggestives von mir dabei sein, und da mag auf alle Fälle die Wirkung dieses Medikaments dabei sein. Aber das sind für mich diese Momente, wo ich sage: Da hat das Medikament einen Zusatznutzen. Es wird kein Medikament der breiten Masse werden, aber für bestimmte Patienten wird es wichtig und notwendig sein, etwas zu haben, das man nehmen kann, weil das und das und das eben nicht funktioniert.

Auf SSRI reagieren im Übrigen Männer besonders mit sexueller Dysfunktion. Die sind natürlich schon vom Bupropion begeistert, weil das wenige Nebenwirkungen macht; wer sexuelle Dysfunktionen hat, wird vom Vortioxetin natürlich noch begeisterter sein.

Das war es eigentlich, was ich noch dazu sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bolling. – Herr Friede, dann Herr Mayer, Frau Schliebener und Herr Eyding. – Bitte schön, Herr Friede.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Die Antwort geht zurück auf eine Frage, die Herr van Poppel hatte und die ich noch gerne beantworten wollte. Er hatte nämlich die Fachgesellschaften, die Klinik und den pharmazeutischen Unternehmer gefragt. Es ging darum, warum wir die Langzeitdaten nicht im Dossier bzw. anschließend in der Stellungnahme berücksichtigt haben. Dazu muss man feststellen: Diese Studie wurde im Dossier berücksichtigt; sie ist dort aufgeführt. Das ist die Langzeituntersuchung, die mittlerweile auch von Boulenger veröffentlicht wurde. Das ist eine Standardstudie, eine klinische Studie, eine Relapse-Prevention-Studie, die entsprechend den EMA-Vorgaben durchgeführt wurde und zeigt, dass sich Vortioxetin positiv gegenüber dem Placebo abgrenzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich möchte da nachfragen: Wie lange war die Dauer der Studie? Ist das sozusagen die einzige Studie zur Erhaltungstherapie, wenn es denn so lange gedauert hat, oder gibt es vielleicht auch eine Studie zur Rückfallprophylaxe? Gibt es Daten für Vortioxetin, die sozusagen jenseits der Therapie reichen?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Diese besagte Studie ist eine Rückfallprophylaxestudie, die sich in zwei Bereiche gliedert: einmal in einen offenen Bereich, in eine offene Phase, die über 12 Wochen gedauert hat. Nach den 12 Wochen wurde dann entschieden, dass die Patienten, die nach 10 und 12 Wochen in Remission waren – hier wurde das Härtekriterium MADRS < 10 angewandt –, in die doppelblinde Phase überführt werden, die 24 Wochen gedauert hat. Diese doppelblinde Phase wurde mit Placebo und mit Vortioxetin in den Dosierungen 5 oder 10 mg durchgeführt und dann entsprechend ausgewertet, wobei man am Ende der doppelblinden Phase festgestellt hat, dass lediglich 13 Prozent der Patienten einen Relapse hatten gegenüber 26 Prozent bei der Placebomedikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine Nachfrage. Haben Sie das in einem indirekten Vergleich gezeigt? Placebo war ja nicht zVT. War die irgendwie als indirekter Vergleich eingeschlossen im Dossier, oder wie wurde die dargestellt?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Nein, da wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schliebener, bitte, und dann Herr Eyding.

Frau Schliebener: Ich bin Vertreterin des BApK und möchte nichts zur Methodik oder zu Studien sagen, sondern nur: Aus unserer Sicht sind depressive Erkrankungen genauso vielfältig wie Patienten mit depressiven Erkrankungen. Wir denken, dass es in der Behandlung von Depressionen in vielfacher Hinsicht um die Frage von Trial and Error geht. Wir begrüßen ausdrücklich eine möglichst große Vielfalt unterschiedlicher Wirkstoffe, insbesondere wenn sie einhergehen mit reduzierten Nebenwirkungen, die doch in vielen Fällen so gravierend sind, dass sie Patienten motivieren, Medikamente wieder abzusetzen. Deshalb würde ich es begrüßen, wenn diese Vielfalt nicht nur erhalten bleibt, sondern bestätigt wird. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Statement der Patientenvertretung. – Herr Eyding bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich ziehe zurück. Ich hatte noch eine Frage zu den Langzeitstudien, aber das ist mittlerweile beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Herr Roth, bitte.

Herr Dr. Roth (Facharzt): Ich bin auch Mitglied der amerikanischen psychiatrischen Fachgesellschaft und habe sehr viele Freunde, die dort arbeiten. Ich habe auch einige Freunde, die leider Stuttgart verlassen haben und in der Schweiz arbeiten. Würden die Kollegen, die mit großer Selbstverständlichkeit mit dieser neuen Substanz umgehen, in diesem Gremium sitzen, würden die, wie ich denke, nur den Kopf schütteln. Ich mache Sie darauf aufmerksam, dass es nicht sein kann, dass wir über 70 Millionen GKV-versicherten Patienten eine innovative neue Substanz, die weltweit im Moment im Einsatz ist und über die auf allen internationalen Kongressen diskutiert wird, vorenthalten. Insofern bedanke ich mich auch für das Statement der Patientenvertretung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, bei allem Engagement, Herr Dr. Roth, Sie brauchen uns nicht darauf aufmerksam zu machen, dass es uns nicht ansteht, Patienten innovative Substanzen vorzuenthalten. Wir erörtern gerade die Frage, ob etwas innovativ ist. Wenn etwas in Amerika, in der Schweiz oder andernorts als innovativ angesehen wird, muss das nicht immer ein folgerichtiger Gradmesser sein. Wir haben hier auch schon Anhörungen durchgeführt zu Antiepileptika, in denen gleiche Vorhaltungen gemacht wurden, wo dann 14 Tage später die Zulassungen wegen Netzhautablösungen stark eingeschränkt worden sind. Wir haben hier Diskussionen geführt zu Antidiabetika, wo uns gesagt worden ist, die Welt gehe unter und die Versorgung der Diabetespatienten sei aufs Stärkste gefährdet, wenn der G-BA sich hier nicht in bestimmter Weise verhält. Hier sehen wir jetzt jeden zwei-

ten Tag, dass es irgendwelche unerwünschten Nebenwirkungen gibt, die sich aus der seinerzeitigen Evidenzlage nicht haben ableiten lassen.

Insofern bedanke ich mich ausdrücklich für Ihr Engagement, aber die Frage, ob es hier einen optimierbaren Zusatznutzen gibt, zu beantworten, ist gerade der Job, den wir machen und den möglicherweise nachgelagert dann eben auch Gerichte zu beantworten haben. Das nehmen wir schon für uns in Anspruch. Die Evidenzbefindlichkeit eines Einzelnen oder anderer Staaten als solche ist für uns sicherlich etwas, das wir zur Kenntnis nehmen, aber wir müssen auch Bewertungen auf der Basis der Dossiers vorlegen, und das hat sich in der Vergangenheit, glaube ich, auch im Großen und Ganzen bewährt. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Auch ich teile die hier geäußerte Auffassung, dass es heterogene Patienten sind und dass Depression eine schwerwiegende Erkrankung ist, sehr einschneidend für viele Patienten. Leider wurde bisher insbesondere die Kognition bei vielen Antidepressiva gar nicht untersucht. Zu Ihren Statements muss ich aber sagen: Mich treibt es hier um, dass so viele placebokontrollierte Studien gemacht wurden, Patienten also unversorgt blieben über einen langen Zeitraum, und wir leider immer noch nicht wissen, wie der Stellenwert ist. Den hätte man nach Ihren Aussagen aus meiner Sicht eigentlich nur in direktvergleichenden Studien klären können. Das Unternehmen hat ja selber reichlich Antidepressiva. Da müsste man ja nicht unbedingt eines von jemand anderem nehmen, was schwerwiegende Nebenwirkungen hat. Natürlich hätten wir gerne einen direkten Vergleich auch zu den Nebenwirkungen. Das interessiert uns sehr. Aber dazu müsste man eine direktvergleichende Studie machen, zum Beispiel zu Citalopram, Escitalopram, was ja aus Ihrem Hause kommt, um nur eines zu nennen von den sieben Hauptgruppen, die wir im ATC-Bereich haben. Das ist doch nötig, damit wir endlich von Trial and Error wegkommen und wissen, für welche Patienten was eigentlich am besten ist. Oder habe ich Sie da ganz falsch verstanden?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Um die Frage der klinischen Differenzierung zu beantworten, gibt es beim G-BA grundsätzlich zwei Möglichkeiten: entweder der indirekte Vergleich oder der direkte Vergleich. Welcher der bessere Weg ist, darüber lässt sich kräftig streiten. Aber der indirekte Vergleich ist eine Möglichkeit, den Effekt zu zeigen – egal, ob in Richtung Wirksamkeit oder in Richtung Sicherheit. Das wurde ja in diesem Dossier gemacht. Hinsichtlich Wirksamkeit wurde eine Überlegenheit in den patientenrelevanten Endpunkten festgestellt, und der Schaden ist vergleichbar. Das heißt also, die Frage, die Sie haben, lässt sich nicht nur durch einen direkten Vergleich, sondern auch durch einen indirekten Vergleich beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, das hat Frau Dr. Grell nicht infrage gestellt. Sie hat nur gesagt, durch einen direkten Vergleich mit einer in Ihrem Haus auch verfügbaren Wirksubstanz wäre möglicherweise ein Stück weit mehr Klarheit hereingekommen. – Ich würde jetzt gern noch zwei Wortmeldungen zulassen und dann schließen.

Herr Schoch (Lundbeck): Darf ich darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Bitte.

Herr Schoch (Lundbeck): Wir haben einen direkten Vergleich zu Escitalopram bezüglich der sexuellen Nebenwirkungen gemacht und ihn unter Jacobsen et al. ganz frisch publiziert; dieser wurde also gemacht. Die Kognition war Neuland in der Studie, und deswegen haben

wir die ersten Vergleiche mit Placebo durchgeführt, auch um zu sehen, ob der Assay da sensitiv ist. Und dann sind Studien gemacht worden, wo zumindest eine Vergleichssubstanz als aktive Referenz mitgelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Volz, und dann würde ich gern zu den abschließenden Statements kommen.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Ich möchte an den letzten Punkt anschließen. Was die Kognition betrifft, gibt es drei Studien. Eine Studie, die mittlere, ist nur placebokontrolliert. Die beiden anderen Studien sind, wie Herr Schoch schon gesagt hat, mit einer aktiven Referenz kontrolliert, wenn Sie so wollen. Das ist Duloxetine. Duloxetine ist keine Substanz aus dem Hause Lundbeck.

Duloxetine wurde ausgewählt, weil Duloxetine zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie die Substanz war, die die beste placebokontrollierte Studie im Bereich kognitiver Dysfunktionen bei älteren Patienten, die über kognitive Dysfunktionen klagen, war. Die Auswahl der aktiven Referenzen ist nicht zufällig gewesen. Es wurde die Referenz ausgewählt, die zu dem Zeitpunkt der Studienplanung die besten Daten in diesem speziellen Gebiet hatte. Insofern ist es zumindest für die Kognition eine gewisse Erklärung, wieso keine Lundbeck-Substanz für den direkten Vergleich ausgewählt wurde. Die Studien waren alle so designt, dass der Unterschied Placebo vs. Vortioxetin das primäre Zielkriterium war, jedenfalls für die Studien 2 und 3, nicht für die Studie 1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Volz. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Ja, bitte schön. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich möchte noch zu dieser Escitalopram-Studie nachfragen; denn das wäre ja eine direkte Vergleichsstudie gewesen. Was hat man jetzt genau untersucht, und warum haben Sie die nicht eingereicht? Ist die Depression da nicht untersucht worden, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sexuelle Dysfunktion, wenn ich das richtig sehe, schon; aber Herr Friede wird es uns erläutern.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Die von Ihnen angesprochene Studie zur sexuellen Dysfunktion hatte die sexuelle Dysfunktion als primären Endpunkt. Als sekundärer Endpunkt ist natürlich die Depression mit dabei, die Bestimmung der Depressivität über entsprechende psychometrische Skalen. Bei den Kognitionsstudien, die Herr Volz angesprochen hat, war wiederum die Kognition primärer Endpunkt. Aber da läuft dann als sekundärer Endpunkt natürlich auch die Bestimmung der Depression mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet? – Okay. Weitere Fragen, Anregungen? – Keine. Dann würde ich dem pU oder seinen Vertretern gerne die Möglichkeit geben, hier aus seiner Sicht die letzten zwei Stunden noch mal kurz zu beleuchten. Wer macht das? – Herr Schoch, bitte schön.

Herr Schoch (Lundbeck): Ich versuche das, aber es wird schwierig sein, die Diskussion kurz zusammenzufassen. – Herr Professor Hecken, Sie haben sicherlich recht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur auf Europa sollten Sie nicht mehr eingehen. Das haben wir hinlänglich erörtert.

Herr Schoch (Lundbeck): Nein. Ich bin manchmal noch in der Ukraine, von daher lasse ich das lieber. – Sie haben sicherlich recht, die Welt wird nicht untergehen, wenn Vortioxetin in Deutschland keinen Zusatznutzen beschieden bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich nicht gesagt.

Herr Schoch (Lundbeck): Ich hatte es so verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das habe ich nicht gesagt.

Herr Schoch (Lundbeck): Okay, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich weiß nicht, ob ich überhaupt von der Welt gesprochen habe; vom Weltuntergang habe ich bewusst nicht gesprochen. Und von der Versorgungsrelevanz des Produktes habe ich auch nicht gesprochen. Nur, damit wir das hier auch absolut korrekt festhalten.

Herr Schoch (Lundbeck): Okay, dann entschuldige ich mich, dass ich das falsch verstanden habe. – Nichtsdestotrotz sind wir der Überzeugung, dass Vortioxetin eine neue Therapieoption zur Behandlung einer, wie wir gehört haben, sehr komplexen Erkrankung, der Depression, ist. Wir sind der Überzeugung, dass wir ein Produkt entwickelt haben, das für bestimmte Patienten – nicht für alle Patienten – einen Zusatznutzen haben wird.

Vor allem das Nebenwirkungsprofil kam vielfach zur Sprache. Für uns war das Ziel der Entwicklung, ein besseres Antidepressivum zu entwickeln; das ist angeklungen. Citalopram von uns ist die Leitsubstanz, die es in Deutschland gibt. Amitriptylin ist die zweite Leitsubstanz, auch von Lundbeck. Escitalopram ist von Lundbeck. Wir haben also in den letzten 50 Jahren jede Menge Antidepressiva entwickelt. Als wir hier angefangen haben, war es nicht das erste Ziel, die Wirksamkeit gegenüber Citalopram als Zusatznutzen zu belegen, weil es damals noch gar kein AMNOG gab, sondern es ging uns darum, eine neue Substanz zu entwickeln, die Verbesserungen bei vielfältigen Problemen der Antidepressiva-Therapie bringt.

Eins davon ist die Kognition, was uns letztlich gelungen ist. Kognitive Störungen sind wichtig für den Patienten, sind wichtig für Krankheitstage, für Wiedereingliederung, aber auch für das, was man heute Präsentismus nennt. Das heißt, man geht zur Arbeit, aber man kann eigentlich gar nicht; man sitzt nur da und stört andere. Das war uns wichtig; daran haben wir lange gearbeitet; da haben wir Pionierarbeit geleistet. Dass das nicht ganz in dem Format ist, wie man das jetzt gerne hätte bei einer Veranstaltung wie dieser, sei uns vergeben.

Sexuelle Dysfunktion war uns sehr wichtig von Anfang an. Wir haben hier gegen Escitalopram getestet, nicht gegen Citalopram. Wenn wir das schöner hätten haben wollen, hätten wir Citalopram genommen, weil das wesentlich mehr sexuelle Nebenwirkungen macht als Escitalopram. Auch das ist positiv ausgegangen.

Wir wollten ein Produkt, das kardial keine Probleme macht, und haben deswegen ganz am Anfang der Entwicklung jede Menge Moleküle ausgeschlossen aus der Entwicklung, weil von Anfang an klar war, dass man hier eine QT-Streckenverlängerung bekommen wird; das hat ja schon relativ vielen, die auf Psychopharmaka sind, das Leben verkürzt.

Wir haben versucht, alle methodischen Vorgaben, die wir aus der G-BA-Verfahrensordnung bekommen, zu verwenden, und haben im indirekten Vergleich gezeigt, dass wir hier einen

Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie sehen, und das vor allem in den relevanten Endpunkten Remission und Response, die wohl die wichtigsten sind, auch im klinischen Alltag.

Wir sind der Meinung, dass der Vorteil gegenüber SSRIs vor allem in der Zweitlinientherapie liegt, dass weiterhin in Deutschland 95 Prozent der Patienten mit günstigen Generika behandelt werden müssen – das sind SSRIs, mittlerweile auch SNRI – und dass wir irgendwo in einer Nische für Patienten liegen werden, bei denen einfach die Erstlinientherapie entweder nicht gut genug wirkt oder, wie hier vielfach dargestellt, gewisse Nebenwirkungen auftreten. Deswegen sehen wir unseren Platz auch in dieser Gruppe. Wir haben gezeigt, dass wir eine bessere Alternative darstellen als vielleicht Agomelatin, das teilweise auch in der Population angewendet wird.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir, wie ich denke, mit der Preisfestsetzung sehr fair vorgegangen sind. Unser Abgabepreis liegt bei 1,40 Euro. Das ist unter dem, was für andere Präparate über Jahre hinweg bezahlt wurde, und weit unter dem Niveau, das zum Beispiel in den USA oder in anderen Ländern für die Substanz bezahlt wird.

Ich würde mir daher wünschen, dass wir, auch im Sinne einer besseren Patientenversorgung, dem Erkrankungsbild der Depression gerecht werden. Wir brauchen neue Substanzen, wir brauchen vielfältige Substanzen. Wir brauchen Substanzen, die den Patienten helfen – einmal hinsichtlich der Wirksamkeit, aber auch im Sinne einer verbesserten Lebensqualität und verbesserter Nebenwirkungsprofile, wie wir das vielfach gehört haben. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schoch. Wir werden das zu werten haben, was wir in den letzten zwei Stunden hier diskutiert haben. Nur, falls Sie es am Anfang nicht verstanden hatten – ich hatte vielleicht in meiner Einleitung ein bisschen guschelt –, weil Sie von einer „Veranstaltung wie dieser“ sprachen: Wir befinden uns hier im frühen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Und die Anhörung ist ein wesentlicher Bestandteil dieses frühen Nutzenbewertungsverfahrens. Insofern ist das mit Veranstaltungen anderer Art, die mich eher so an Lustbarkeiten mit tänzerischem Charakter erinnern, nicht zu vergleichen, weil das doch mit rechtlichen Folgewirkungen ausgestattet ist, was als Ergebnis von Veranstaltungen wie dieser dann herauskommt – nur der Sprachhygiene willen, damit wir hier nicht aneinander vorbeireden.

Herr Schoch (Lundbeck): Ich habe das nicht despektierlich gemeint, ich habe nur vor zehn Jahren damit angefangen, die Entwicklung zu machen. Wir wussten nicht, dass wir eines Tages zehn Jahre später hier am Tisch sitzen. Tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe das auch nicht despektierlich gemeint, sondern ich wollte nur darauf hinweisen, in welchem Verfahren wir uns befinden und dass sich für uns jedenfalls der Spaßfaktor in Grenzen hält, weil wir hier eine Verantwortung gegenüber Patientinnen und Patienten wahrzunehmen haben. Da halte ich den Sprachgebrauch für unangemessen.

Wir bedanken uns, und wir werden dann zu entscheiden haben.

Schluss der Anhörung: 12.07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-05-01-D-162 Vortioxetin

Stand: März 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Vortioxetin
[Major Depression]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Agomelatin, Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Bupropion, Citalopram, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Johanniskraut, Lithium, Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, Tianeptin, Trazodon, Trimipramin, Venlafaxin
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Psychotherapeutische Verfahren gemäß Psychotherapie-Richtlinie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Verordnungsausschluss Reboxetin 12.Jan.2010 Beschluss Festbetragsgruppenbildung, Aktualisierung von Vergleichsgrößen Citalopram und Escitalopram 17.Feb. 2011
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vortioxetin N06AX26 Brintellix®	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Brintellix wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen “
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname®	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Imipramin N06AA02 Generisch	Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung.
Clomipramin N06AA04 Generisch	Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung.
Trimipramin N06AA06 Generisch	Depressive Erkrankungen mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst und innere Unruhe.
Amitriptylin N06AA09 Generisch	Depressive Erkrankungen.
Nortriptylin N06AA10 Nortrilen®	Depressive Zustandsbilder jeder Ätiologie, vor allem, wenn sie durch vitale Hemmung und Antriebsverarmung gekennzeichnet sind.
Doxepin N06AA12 Generisch	Depressive Erkrankungen.
Dosulepin N06AA16 Idom®	Depressive Erkrankungen.
Maprotilin N06AA21 Generisch	Depressive Erkrankung.
Amitriptylinoxid N06AA25	Behandlung depressiver Erkrankungen.

2

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Generisch	
Fluoxetin N06AB03 Generisch	Episoden einer Major Depression.
Citalopram N06AB04 Generisch	Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).
Paroxetin N06AB05 Generisch	Behandlung von depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression).
Sertralin N06AB06 Generisch	Episoden einer Major Depression.
Fluvoxamin N06AB08 Generisch	Episoden einer Major Depression.
Escitalopram N06AB10 Cipralex®	Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Tranlycypromin N06AF04 Jatrosom®	Depressive Syndrome unabhängig ihrer nosologischen Einordnung.
Moclobemid N06AG02 Generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Mianserin N06AX03 Generisch	Depressive Störungen.
Trazodon N06AX05 Generisch	Depressive Erkrankungen, unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung.
Mirtazapin N06AX11 Generisch	Episoden einer Major Depression.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Bupropion N06AX12 Elontril®	Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression).
Tianeptin N06AX14 Tianeurax®	Zur Behandlung von Depressionen bei Erwachsenen.
Venlafaxin N06AX16 Generisch	Behandlung von Episoden einer Major Depression.
Reboxetin N06AX18 Solvex®	Reboxetin ist für die Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Episoden einer Major Depression bestimmt. Die Behandlung sollte bei Patienten, die initial auf Solvex ® 4mg Tabletten angesprochen haben, zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung fortgeführt werden.
Duloxetin N06AX21 Cymbalta®	Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression).
Agomelatin N06AX22 Valdoxan®	Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.
Lithium N05AN01 Hypnorex®	Bei bestimmten akuten Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva.
Johanniskraut N06AP01 Jarsin Rx 300 mg®	Mittelschwere depressive Episoden.

Quellen: atd-Arzneimitteldatenbank, Fachinformationen (Stand: März 2014)

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	5
Systematische Recherche	5
Leitlinien	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	22
Cochrane Reviews	26
Systematische Reviews	40
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	74
Literatur	77

Indikation für die Recherche:

Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Liste der in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Depression bei Erwachsenen**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **04.03.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **984** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **130** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **56** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Leitlinien

<p>DGPPN, 2012: Unipolare Depression. Langfassung (National Versorgungsleitlinie/S3-Leitlinie)</p>	<p>Pharmakotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einer leichten depressiven Episode kann, wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden. (LoE: 0) • Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern allenfalls unter besonders kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. (LoE: B) • Zur Behandlung einer akuten mittelgradigen depressiven Episode soll Patienten eine medikamentöse Therapie mit einem Antidepressivum angeboten werden. (LoE: A) • Bei akuten schweren depressiven Episoden soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden. (LoE: A) • Wenn bei leichten oder mittelgradigen depressiven Episoden eine Pharmakotherapie erwogen wird, kann bei Beachtung der spezifischen Nebenwirkungen und Interaktionen ein erster Therapieversuch auch mit Johanniskraut unternommen werden. (LoE: 0). Patienten, die Johanniskraut einnehmen, sollten über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten informiert werden. Sie sollten ebenfalls aufgeklärt werden über mögliche schwere Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika). (LoE: B) <p>Therapiebeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei jedem Patienten sollte die antidepressive Medikation mit der niedrigen, als „Anfangsdosis“ bezeichneten Tagesdosis begonnen werden. Bei älteren Patienten ist es sinnvoll, bei Trizyklika diese Anfangsdosis zu halbieren und gegebenenfalls langsam aufzudosieren. (LoE: Statement) • Bei trizyklischen Antidepressiva sind deren anticholinerge und chinidinartige Nebenwirkungen zu beachten. Daher ist deren Gabe für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir mit einem erhöhten Risiko verbunden. (LoE: Statement) <p>Effektivität psychotherapeutischer Verfahren in der Akuttherapie</p> <p><u>Empfehlungen zur psychotherapeutischen Akutbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einer leichten depressiven Episode kann, wenn anzunehmen ist, dass die Symptomatik auch ohne aktive Behandlung abklingt, im Sinne einer aktiv-abwartenden Begleitung zunächst von einer depressionsspezifischen Behandlung abgesehen werden. Hält die Symptomatik nach einer Kontrolle nach spätestens 14 Tagen noch an oder hat sie sich verschlechtert, soll mit dem Patienten über die Einleitung einer spezifischen Therapie entschieden werden. (LoE: B) • Zur Behandlung akuter leichter bis mittelschwerer depressiver Episoden soll
---	---

	<p>eine Psychotherapie angeboten werden. (LoE: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei akuten schweren Depressionen soll eine Kombinationsbehandlung mit medikamentöser Therapie und Psychotherapie angeboten werden. (LoE: A) • Wenn ein alleiniges Behandlungsverfahren in Betracht gezogen wird, soll bei ambulant behandelbaren Patienten mit akuten mittelschweren bis schweren depressiven Episoden eine alleinige Psychotherapie gleichwertig zu einer alleinigen medikamentösen Therapie angeboten werden. (LoE: A) • Depressive Patienten mit psychotischen Merkmalen sollten in jedem Falle eine medikamentöse Therapie erhalten. (LoE: Statement) <p>Nichtmedikamentöse somatische Therapieverfahren</p> <p><u>Elektrokonvulsive Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EKT soll bei schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden. (LoE: A) <p><u>Wachtherapie (Schlafentzugstherapie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wachtherapie sollte in der Behandlung depressiver Episoden als Behandlungsform erwogen werden, wenn eine rasche, wenn auch kurz anhaltende Response therapeutisch gewünscht wird oder eine andere leitliniengerechte Behandlung ergänzt werden soll. (LoE: B) <p><u>Lichttherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lichttherapie soll als Behandlungsform bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigen Episoden rezidivierender depressiver Störungen, die einem saisonalen Muster folgen, erwogen werden. (LoE: A) • Mit Lichttherapie behandelte Patienten mit saisonal abhängiger depressiver Episode, die auf diese Therapieform ansprechen, können die Lichttherapie den gesamten Winter über fortsetzen. (LoE: 0) <p><u>Körperliches Training</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Training kann aus klinischer Erfahrung heraus empfohlen werden, um das Wohlbefinden zu steigern und depressive Symptome zu lindern. (LoE: KKP) <p>Neuere nichtpharmakologische therapeutische Möglichkeiten</p> <p><u>Vagus-Nerv-Stimulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS), neue somatische Therapieverfahren bei Depression, gibt es noch zu wenig Evidenz, um Empfehlungen für ihre allgemeine klinische Nützlichkeit und Anwendbarkeit aussprechen zu können. (LoE: Statment). <p>Maßnahmen bei Nichtansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spricht ein Patient nach 3-4 Wochen nicht auf eine Antidepressivamonotherapie an, sollten zunächst Ursachen für diesen Verlauf evaluiert werden. Zu diesen Ursachen gehören gegebenenfalls die mangelnde Mitarbeit des Patienten, eine nicht angemessene Dosis und ein zu niedriger Serumspiegel. (LoE: 0) • Bei zahlreichen Antidepressiva (z. B. TZA, Venlafaxin, Tranylcypromin) kann eine sinnvolle Maßnahme bei Non-Response im Aufdosieren der Substanz im Einklang mit den Anwendungsempfehlungen des Herstellers bestehen. Dies gilt nicht für SSRl. (LoE: 0) • Ein Versuch zur Wirkungsverstärkung (Augmentation) mit Lithium sollte vom erfahrenen Arzt bei Patienten erwogen werden, deren Depression auf
--	--

	<p>Antidepressiva nicht angesprochen hat. (LoE: B)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei einem Patienten 2-4 Wochen nach Erreichen wirksamer Lithiumspiegel keine Wirkung festzustellen ist, sollte Lithium wieder abgesetzt werden. (LoE: KKP) • Patienten, die gut auf ein Antidepressivum mit Lithium-Augmentation ansprechen, sollten unter diesem Regime für mindestens 6 Monate bleiben. (LoE: B) • Die Augmentation von Antidepressiva mittels Carbamazepin, Lamotrigin, Pindolol, Valproat, Dopaminagonisten, Psychostimulanzien, Schilddrüsen- oder anderen Hormonen wird als Routineeinsatz bei therapieresistenter Depression nicht empfohlen. (LoE: 0) • Beim Wechsel zwischen Antidepressiva sollten wegen möglicher Wechselwirkungen eine schrittweise Aufdosierung des neuen und ein ausschleichendes Absetzen des alten Antidepressivums erfolgen. (LoE: B) • Der Wechsel des Antidepressivums ist bei Nichtansprechen nicht die Behandlungsalternative erster Wahl. Jeder Wechsel sollte daher sorgfältig geprüft werden. (LoE: B) • Bei der Umstellung von SSRIs, SNRI und Clomipramin auf MAO-Hemmer ist ein ausreichender Sicherheitsabstand von 2 Wochen, bei Fluoxetin von 5 Wochen zu berücksichtigen. Eine Kombination der MAO-Hemmer mit diesen Antidepressiva ist kontraindiziert. (LoE: Statement) • Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotherapie nicht reagiert hat, kann als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin (unter Berücksichtigung des Agranulozytoserisikos) oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder einem TZA andererseits empfohlen werden. Nur für diese Kombination wurde in mehreren randomisierten und doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer ist als die Monotherapie mit nur einem der Wirkstoffe. (LoE: Statement) • Bei schweren und rezidivierenden sowie chronischen Depressionen, Dysthymie und Double Depression sollte die Indikation zur Kombinationsbehandlung aus Pharmakotherapie und geeigneter Psychotherapie vorrangig vor einer alleinigen Psychotherapie oder Pharmakotherapie geprüft werden. (LoE: B) • EKT soll bei schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden. (LoE: A) • EKT kann auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden bei Patienten, die während einer Krankheitsperiode auf EKT angesprochen haben; nicht angesprochen haben auf eine andere leitliniengerechte antidepressive Therapie; psychotische Merkmale aufweisen oder eine entsprechende Präferenz haben. (LoE: 0)
<p>NICE, 2009: Depression in adults. The treatment and management of depression in adults</p>	<p>Low-intensity psychosocial interventions For people with persistent subthreshold depressive symptoms or mild to moderate depression, consider offering one or more of the following interventions, guided by the person's preference:</p> <ul style="list-style-type: none"> • individual guided self-help based on the principles of cognitive behavioral therapy (CBT) • computerised cognitive behavioral therapy (CCBT) • a structured group physical activity programme. <p>Drug treatment Do not use antidepressants routinely to treat persistent subthreshold depressive symptoms or mild depression because the risk-benefit ratio is poor, but consider them for people with:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • a past history of moderate or severe depression or • initial presentation of subthreshold depressive symptoms that have been present for a long period (typically at least 2 years) or • subthreshold depressive symptoms or mild depression that persist(s) after other interventions. <p>For people with persistent subthreshold depressive symptoms or mild to moderate depression who have not benefited from a low-intensity psychosocial intervention, discuss the relative merits of different interventions with the person and provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> • an antidepressant (normally a selective serotonin reuptake inhibitor [SSRI]) or • a high-intensity psychological intervention, normally one of the following options: <ul style="list-style-type: none"> ○ CBT ○ interpersonal therapy (IPT) ○ behavioural activation (but note that the evidence is less robust than for CBT or IPT) ○ behavioural couples therapy for people who have a regular partner and where the relationship may contribute to the development or maintenance of depression, or where involving the partner is considered to be of potential therapeutic benefit. <p>For people with moderate or severe depression, provide a combination of antidepressant medication and a high-intensity psychological intervention (CBT or IPT).</p> <p>The choice of intervention should be influenced by the:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duration of the episode of depression and the trajectory of symptoms • previous course of depression and response to treatment • likelihood of adherence to treatment and any potential adverse effects person's treatment preference and priorities. <p>For people with depression who decline an antidepressant, CBT, IPT, behavioural activation and behavioural couples therapy, consider:</p> <ul style="list-style-type: none"> • counselling for people with persistent subthreshold depressive symptoms or mild to moderate depression • short-term psychodynamic psychotherapy for people with mild to moderate depression. <p>Antidepressant drugs</p> <p>Discuss antidepressant treatment options with the person with depression, covering:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the choice of antidepressant, including any anticipated adverse events, for example side effects and discontinuation symptoms (see 1.9.2.1), and potential interactions with concomitant medication or physical health problems • their perception of the efficacy and tolerability of any antidepressants they have previously taken. <p>When an antidepressant is to be prescribed, it should normally be an SSRI in a generic form because SSRIs are equally effective as other antidepressants and have a favorable risk–benefit ratio. Also take the following into account:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRIs are associated with an increased risk of bleeding, especially in older people or in people taking other drugs that have the potential to damage the gastrointestinal mucosa or interfere with clotting. In particular, consider prescribing a gastroprotective drug in older people who are taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or aspirin. • Fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine are associated with a higher propensity for drug interactions than other SSRIs. • Paroxetine is associated with a higher incidence of discontinuation symptoms than other SSRIs. <p>Take into account toxicity in overdose when choosing an antidepressant for</p>
--	--

	<p>people at significant risk of suicide. Be aware that:</p> <ul style="list-style-type: none"> • compared with other equally effective antidepressants recommended for routine use in primary care, venlafaxine is associated with a greater risk of death from overdose • tricyclic antidepressants (TCAs), except for lofepramine, are associated with the greatest risk in overdose. <p>When prescribing drugs other than SSRIs, take the following into account:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The increased likelihood of the person stopping treatment because of side effects (and the consequent need to increase the dose gradually) with venlafaxine, duloxetine and TCAs. • The specific cautions, contraindications and monitoring requirements for some drugs. For example: <ul style="list-style-type: none"> ○ the potential for higher doses of venlafaxine to exacerbate cardiac arrhythmias and the need to monitor the person's blood pressure ○ the possible exacerbation of hypertension with venlafaxine and duloxetine ○ the potential for postural hypotension and arrhythmias with TCAs ○ the need for haematological monitoring with mianserin in elderly people. • Non-reversible monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), such as phenelzine, should normally be prescribed only by specialist mental health professionals. • Dosulepin should not be prescribed.
<p>NZGG, 2008: Identification of and Management of in Primary Care Common Mental Disorders Depression</p>	<p>Management of depression in adults</p> <ul style="list-style-type: none"> • An adult with serious suicidal intent, psychotic symptoms or severe and persistent self-neglect should be referred immediately to secondary care mental health services (LoE: C) • First-line treatment for an adult with mild depression is active support, advice on exercise and self-management, and referral to psychosocial helping agencies as required (eg, relationship counselling) (LoE: C) • First-line treatment for an adult with moderate depression is either a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) or a psychological therapy (eg, 6–8 sessions of problem-solving therapy or cognitive behavioural therapy [CBT] over 10–12 weeks) (LoE: B) • For an adult presenting initially with severe depression, the practitioner should consider a combination of antidepressant medication with a structured psychological intervention (eg, CBT or interpersonal psychotherapy [IPT], 16–20 sessions) (LoE: B) • An adult starting antidepressant treatment who is considered at increased risk of suicide or is younger than 30 years should be followed up at 1 week and monitored 1–2 weekly, preferably face-to-face, until the risk is no longer considered significant, then at least 2 weekly until there is clear improvement (LoE: C) • An adult starting antidepressant treatment who is not considered at increased risk of suicide should be reviewed by the health practitioner within 1–2 weeks and monitored at least 2 weekly until there is clear improvement (LoE: C) • If an adult on antidepressant medication has had only a partial response after 3–4 weeks, consider increasing the dose (LoE: C) • If an adult on antidepressant medication has not responded to treatment by 4–6 weeks, review the treatment plan and consider either increasing the dose, changing the antidepressant, or changing or adding a psychological therapy (LoE: C) • An adult being treated for depression should be actively monitored and supported (eg, by phone, text, email or face-to-face) by an appropriately trained member of the primary care team, informed by clear treatment protocols (LoE: B) • Practitioners should consider the use of a tool such as the Patient Health Questionnaire for Depression (PHQ-9) to assist in the monitoring of treatment response in an adult with depression (LoE: B)

	<ul style="list-style-type: none"> • If another health practitioner delivers psychotherapy to an adult with depression, the primary care team should be in regular communication about the individual's progress (LoE: C) • An adult with depression who is treatment resistant should be referred urgently to secondary care mental health services while continuing treatment. Treatment resistance is defined as an unsatisfactory response after adequate trial of two antidepressants (with or without psychological therapy) (LoE: C) • An adult with depression who is responding to antidepressant treatment should normally continue to take the antidepressant for at least 6 months after remission of an episode of depression in order to reduce the risk of relapse (LoE: B) <p><i>Hinweis: Keine Angabe des LoE bei den folgenden Empfehlungen!</i> <u>Persistent subthreshold depressive symptoms for mild to moderate depression with inadequate response to initial interventions, and moderate and severe depression</u></p> <p>Treatment options: For people with persistent subthreshold depressive symptoms or mild to moderate depression who have not benefited from a low-intensity psychosocial intervention, discuss the relative merits of different interventions with the person and provide:</p> <ul style="list-style-type: none"> • an antidepressant (normally a selective serotonin reuptake inhibitor [SSRI]) or • a high-intensity psychological intervention, normally one of the following options: <ul style="list-style-type: none"> ○ CBT ○ interpersonal therapy (IPT) ○ behavioural activation (but note that the evidence is less robust than for CBT or IPT) ○ behavioural couples therapy for people who have a regular partner and where the relationship may contribute to the development or maintenance of depression, or where involving the partner is considered to be of potential therapeutic benefit. <p>For people with moderate or severe depression, provide a combination of antidepressant medication and a high-intensity psychological intervention (CBT or IPT).</p> <p>The choice of intervention should be influenced by the:</p> <ul style="list-style-type: none"> • duration of the episode of depression and the trajectory of symptoms • previous course of depression and response to treatment • likelihood of adherence to treatment and any potential adverse effects • person's treatment preference and priorities. <p>For people with depression who decline an antidepressant, CBT, IPT, behavioural activation and behavioural couples therapy, consider:</p> <ul style="list-style-type: none"> • counselling for people with persistent subthreshold depressive symptoms or mild to moderate depression • short-term psychodynamic psychotherapy for people with mild to moderate depression. <p>Discuss with the person the uncertainty of the effectiveness of counseling and psychodynamic psychotherapy in treating depression.</p> <p><u>Sequencing treatments after initial inadequate response</u> Drug treatments: When reviewing drug treatment for a person with depression whose symptoms</p>
--	---

	<p>have not adequately responded to initial pharmacological interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • check adherence to, and side effects from, initial treatment • increase the frequency of appointments using outcome monitoring with a validated outcome measure • be aware that using a single antidepressant rather than combination medication or augmentation is usually associated with a lower side effect burden • consider reintroducing previous treatments that have been inadequately delivered or adhered to, including increasing the dose consider switching to an alternative antidepressant. <p><i>Switching antidepressants</i> When switching to another antidepressant, be aware that the evidence for the relative advantage of switching either within or between classes is weak. Consider switching to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • initially a different SSRI or a better tolerated newer-generation antidepressant • subsequently an antidepressant of a different pharmacological class that may be less well tolerated, for example venlafaxine, a TCA or an MAOI. <p>Do not switch to, or start, dosulepin because evidence supporting its tolerability relative to other antidepressants is outweighed by the increased cardiac risk and toxicity in overdose.</p> <p>When switching to another antidepressant, which can normally be achieved within 1 week when switching from drugs with a short half life, consider the potential for interactions in determining the choice of new drug and the nature and duration of the transition. Exercise particular caution when switching:</p> <ul style="list-style-type: none"> • from fluoxetine to other antidepressants, because fluoxetine has a long half-life (approximately 1 week) from fluoxetine or paroxetine to a TCA, because both of these drugs inhibit the metabolism of TCAs; a lower starting dose of the TCA will be required, particularly if switching from fluoxetine because of its long half-life • to a new serotonergic antidepressant or MAOI, because of the risk of serotonin syndrome • from a non-reversible MAOI: a 2-week washout period is required (other antidepressants should not be prescribed routinely during this period). <p><i>Combining and augmenting medications</i> When using combinations of medications (which should only normally be started in primary care in consultation with a consultant psychiatrist):</p> <ul style="list-style-type: none"> • select medications that are known to be safe when used together • be aware of the increased side-effect burden this usually causes • discuss the rationale for any combination with the person with depression, follow GMC guidance if off-label medication is prescribed, and monitor carefully for adverse effects • be familiar with primary evidence and consider obtaining a second opinion when using unusual combinations, the evidence for the efficacy of a chosen strategy is limited or the risk–benefit ratio is unclear • document the rationale for the chosen combination. <p>If a person with depression is informed about, and prepared to tolerate, the increased side-effect burden, consider combining or augmenting an antidepressant with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lithium or • an antipsychotic such as aripiprazole*, olanzapine*, quetiapine* or risperidone* or • another antidepressant such as mirtazapine or mianserin.
--	--

	<p>When prescribing lithium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monitor renal and thyroid function before treatment and every 6 months during treatment (more often if there is evidence of renal impairment) • consider ECG monitoring in people with depression who are at high risk of cardiovascular disease • monitor serum lithium levels 1 week after initiation and each dose change until stable, and every 3 months thereafter. <p>When prescribing an antipsychotic, monitor weight, lipid and glucose levels, and side effects (for example, extrapyramidal side effects and prolactin-related side effects with risperidone).</p> <p>The following strategies should not be used routinely:</p> <ul style="list-style-type: none"> • augmentation of an antidepressant with a benzodiazepine for more than 2 weeks as there is a risk of dependence • augmentation of an antidepressant with buspirone*, carbamazepine*, lamotrigine* or valproate* as there is insufficient evidence for their use • augmentation of an antidepressant with pindolol* or thyroid hormones* as there is inconsistent evidence of effectiveness. <p><i>Combined psychological and drug treatment</i> For a person whose depression has not responded to either pharmacological or psychological interventions, consider combining antidepressant medication with CBT.</p> <p><i>Referral</i> For a person whose depression has failed to respond to various strategies for augmentation and combination treatments, consider referral to a practitioner with a specialist interest in treating depression, or to a specialist service.</p> <p>For people with depression who are at significant risk of relapse or have a history of recurrent depression, discuss with the person treatments to reduce the risk of recurrence, including continuing medication, augmentation of medication or psychological treatment (CBT). Treatment choice should be influenced by:</p> <ul style="list-style-type: none"> • previous treatment history, including the consequences of a relapse, residual symptoms, response to previous treatment and any discontinuation symptoms • the person's preference. <p>People with depression who are considered to be at significant risk of relapse (including those who have relapsed despite antidepressant treatment or who are unable or choose not to continue antidepressant treatment) or who have residual symptoms, should be offered one of the following psychological interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • individual CBT for people who have relapsed despite antidepressant medication and for people with a significant history of depression and residual symptoms despite treatment • mindfulness-based cognitive therapy for people who are currently well but have experienced three or more previous episodes of depression.
--	---

Working Group on the Management of Major Depression in Adults (Spanish SHN), 2008: Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults

Pharmacological treatment

A	Antidepressant drugs represent a first line of treatment for moderate or severe depression.
✓	For mild depression, other therapeutic strategies can be considered before antidepressant drugs.
D	The use of drugs is recommended for those patients with mild depression and a history of moderate or severe episodes of depression.
D	The use of drugs is recommended for mild depression when other medical illnesses or associated comorbidity may be present.
✓	It is advisable to set up an appointment within 15 days for any patient with depression who does not receive pharmacological treatment.
A	SSRIs are recommended as drugs of first choice in the treatment of major depression.
B	In the event that an SSRI drug is not well-tolerated due to the appearance of adverse effects, it should be switched to another drug of the same group.
A	An SSRI should be prescribed for patients who may receive treatment with any tricyclic antidepressant and who do not tolerate it.
✓	TCAs are an alternative to SSRIs if a patient has not tolerated at least two drugs from this group or is allergic to them.
✓	New drugs could be used in the event of intolerance to SSRIs, thereby using the profile of their adverse effects as a guideline.

	B	Specific patient profiles could warrant different drugs, thereby using the adverse effects rather than their efficacy as a guideline.
	A	Venlafaxine should be considered as a second line of treatment in patients with major depression.
	✓	Before starting antidepressant treatment, a healthcare professional should adequately inform the patient about the expected benefits; the frequent, infrequent and patient-specific side effects that could arise, in both the short and the long-term; and especially about the duration of the treatment.
	✓	It is especially advisable to inform about a possible delay in the therapeutic effect of antidepressants.
	✓	Patients receiving antidepressant drug treatment must be closely monitored, at least during the first 4 weeks.
	✓	All patients who show moderate major depression and who are treated with antidepressant drugs must be assessed again before 15 days after initiating treatment.
	✓	All patients who show severe major depression and who receive outpatient treatment with antidepressant drugs must be assessed again before 8 days after initiating treatment.
	A	Pharmacological treatment must be maintained in all patients for at least 6 months after remission.
	B	In patients with any previous episode or the presence of residual symptoms, the treatment must be maintained for at least 12 months after remission.
	✓	In patients with more than 2 previous episodes, the treatment must be maintained for at least 24 months after remission.
	B	The dose of the drug used during the maintenance phase must be similar to the dose used to achieve remission.
	✓	In patients with a partial response at the third or fourth week of treatment, it is advisable: - To wait for the clinical evolution until week eight. - To increase the dose of the drug up to the maximum therapeutic dose.
	✓	For a patient who does not improve with the initial drug treatment for depression, it is advisable: - To revise the diagnosis of depressive disorder. - To verify that the treatment is being followed. - To confirm that the antidepressant is being taken at the right time and dose.
	B	If the patient does not improve at the third or fourth week, any of the following strategies could be followed: - Switching from an antidepressant to any family, including another serotonergic. - Combining antidepressants. - Augmenting the initiated treatment with lithium or triiodothyronine.
	B	It is not advisable to increase the SSRI dose if there is no response after 3 weeks of treatment.
	C	The association of SSRI with mirtazapine or mianserin could also be a recommendable option, but thereby taking into account the possibility of greater adverse effects.
	B	There is insufficient information available to recommend an increase in the dose of tricyclic antidepressants in non-responders.
	✓	In the event of resistance to various treatments according to the aforementioned guidelines, assess the use of MAOIs.
	✓	There is insufficient data for recommending augmentation with valproate, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin or topiramate, pindolol, benzodiazepines, buspirone, methylphenidate or atypical antipsychotics.

Psychotherapy:	
✓	Psychological interventions should be provided by professionals who have experience at managing depression and who are experts in the applied therapy. This is especially important in the most severe cases.
B	In mild and moderate depression, specific and brief psychological treatment (such as problem-solving therapy, cognitive behavioural therapy or counselling) in 6 to 8 sessions during 10-12 weeks should be considered.
B	The preferred psychological treatment for moderate, severe or resistant depression is cognitive behavioural therapy. Interpersonal therapy can be considered as a reasonable alternative.
B	For moderate and severe depression, suitable psychological treatment should include 16 to 20 sessions during at least five months.
B	For moderate depression, either antidepressant drug treatment or suitable psychological intervention can be recommended.
B	Cognitive behavioural therapy should be offered to patients with moderate or severe depression who reject drug treatment or for whom avoiding the secondary effects of antidepressants is a clinical priority or who express that personal preference.
B	Couples therapy should be considered, if applicable, in the event that a suitable response is not obtained with previous individual intervention.
B	Cognitive behavioural therapy should be considered for patients who have not had a suitable response to other interventions or who may have a prior history of relapses or residual symptoms, despite treatment.
B	Cognitive behavioural therapy should be considered for patients who have recurrent depression and who have relapsed despite antidepressant treatment or who express a preference for psychological treatment.
A	For patients whose depression is resistant to pharmacological treatment and/or who have multiple episodes of recurrence, a combination of antidepressants and cognitive behavioural therapy should be offered.
A	A combination of cognitive behavioural therapy and antidepressant medication should be offered to patients with chronic depression.
C	Whenever cognitive behavioural therapy is applied to more severe patients, the techniques based on behavioural activation should be given priority.
C	Psychological interventions other than the aforementioned could be useful for dealing with comorbidity or the complexity of the family relationships frequently associated with the depressive disorder.

	<p>Other Treatments:</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="608 360 647 421">A</td> <td data-bbox="647 360 1329 421">Electroconvulsive therapy should be considered as a therapeutic alternative in adults with severe major depression.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 427 647 510">✓</td> <td data-bbox="647 427 1329 510">ECT is especially indicated for patients with severe major depression (with a high risk of suicide or severe physical impairment) in resistant depression and by informed choice of the patient.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 517 647 600">✓</td> <td data-bbox="647 517 1329 600">In general, guided self-help is not recommended for patients with severe major depression.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 607 647 667">B</td> <td data-bbox="647 607 1329 667">However, for patients with mild or moderate depression, professionals could consider recommending guided self-help programmes based on cognitive behavioural therapy.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 674 647 757">✓</td> <td data-bbox="647 674 1329 757">Participation in support groups is not considered an effective treatment measure in patients with the major depression disorder, either alone or combined with other therapeutic measures.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 763 647 846">C</td> <td data-bbox="647 763 1329 846">Programmes of structured and supervised exercise of moderate intensity, with a frequency of 2-3 times per week, with a duration of 40-45 minutes and for a period of 10 to 12 weeks should be recommended to patients with mild-moderate depression.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 853 647 936">✓</td> <td data-bbox="647 853 1329 936">The existing scientific evidence does not allow recommending the use of acupuncture as a treatment for major depression.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 943 647 1003">B</td> <td data-bbox="647 943 1329 1003">The use of St John's Wort is not recommended as a treatment option for patients with major depression.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="608 1010 647 1059">✓</td> <td data-bbox="647 1010 1329 1059">Health professionals should inform patients who consume it about the possible risks and benefits.</td> </tr> </table>	A	Electroconvulsive therapy should be considered as a therapeutic alternative in adults with severe major depression.	✓	ECT is especially indicated for patients with severe major depression (with a high risk of suicide or severe physical impairment) in resistant depression and by informed choice of the patient.	✓	In general, guided self-help is not recommended for patients with severe major depression.	B	However, for patients with mild or moderate depression, professionals could consider recommending guided self-help programmes based on cognitive behavioural therapy.	✓	Participation in support groups is not considered an effective treatment measure in patients with the major depression disorder, either alone or combined with other therapeutic measures.	C	Programmes of structured and supervised exercise of moderate intensity, with a frequency of 2-3 times per week, with a duration of 40-45 minutes and for a period of 10 to 12 weeks should be recommended to patients with mild-moderate depression.	✓	The existing scientific evidence does not allow recommending the use of acupuncture as a treatment for major depression.	B	The use of St John's Wort is not recommended as a treatment option for patients with major depression.	✓	Health professionals should inform patients who consume it about the possible risks and benefits.
A	Electroconvulsive therapy should be considered as a therapeutic alternative in adults with severe major depression.																		
✓	ECT is especially indicated for patients with severe major depression (with a high risk of suicide or severe physical impairment) in resistant depression and by informed choice of the patient.																		
✓	In general, guided self-help is not recommended for patients with severe major depression.																		
B	However, for patients with mild or moderate depression, professionals could consider recommending guided self-help programmes based on cognitive behavioural therapy.																		
✓	Participation in support groups is not considered an effective treatment measure in patients with the major depression disorder, either alone or combined with other therapeutic measures.																		
C	Programmes of structured and supervised exercise of moderate intensity, with a frequency of 2-3 times per week, with a duration of 40-45 minutes and for a period of 10 to 12 weeks should be recommended to patients with mild-moderate depression.																		
✓	The existing scientific evidence does not allow recommending the use of acupuncture as a treatment for major depression.																		
B	The use of St John's Wort is not recommended as a treatment option for patients with major depression.																		
✓	Health professionals should inform patients who consume it about the possible risks and benefits.																		
<p>APA, 2010: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder</p>	<p>Acute phase: Choice of an initial treatment modality</p> <ul style="list-style-type: none"> Acute phase treatment may include pharmacotherapy, depression-focused psychotherapy, the combination of medications and psychotherapy, or other somatic therapies such as electroconvulsive therapy (ECT), transcranial magnetic stimulation (TMS), or light therapy, as described in the sections that follow. Selection of an initial treatment modality should be influenced by clinical features (e.g., severity of symptoms, presence of co-occurring disorders or psychosocial stressors) as well as other factors (e.g., patient preference, prior treatment experiences) [LoE: I] <p>Pharmacotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> An antidepressant medication is recommended as an initial treatment choice for patients with mild to moderate major depressive disorder [LoE: I] and definitely should be provided for those with severe major depressive disorder unless ECT is planned [LoE: I] Because the effectiveness of antidepressant medications is generally comparable between classes and within classes of medications, the initial selection of an antidepressant medication will largely be based on the anticipated side effects, the safety or tolerability of these side effects for the individual patient, pharmacological properties of the medication (e.g., half-life, actions on cytochrome P450 enzymes, other drug interactions), and additional factors such as medication response in prior episodes, cost, and patient preference [LoE: I] For most patients, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), mirtazapine, or bupropion is optimal [LoE: I] 'In general, the use of nonselective monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (e.g., phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) should be restricted to patients who do not respond to other treatments [LoE: I]...' 																		

	<ul style="list-style-type: none"> • In patients who prefer complementary and alternative therapies, S-adenosyl methionine (SAMe) [LoE: III] or St. John's wort [LoE: III] might be considered, although evidence for their efficacy is modest at best, and careful attention to drug-drug interactions is needed with St. John's wort [LoE: I] • During the acute phase of treatment, patients should be carefully and systematically monitored on a regular basis to assess their response to pharmacotherapy, identify the emergence of side effects (e.g., gastrointestinal symptoms, sedation, insomnia, activation, changes in weight, and cardiovascular, neurological, anticholinergic, or sexual side effects), and assess patient safety [LoE: I] • If antidepressant side effects do occur, an initial strategy is to lower the dose of the antidepressant or to change to an antidepressant that is not associated with that side effect [LoE: I] <p><u>Other somatic therapies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ECT is recommended as a treatment of choice for patients with severe major depressive disorder that is not responsive to psychotherapeutic and/or pharmacological interventions, particularly in those who have significant functional impairment or have not responded to numerous medication trials [LoE: I] • ECT is also recommended for individuals with major depressive disorder who have associated psychotic or catatonic features [LoE: I], for those with an urgent need for response (e.g., patients who are suicidal or nutritionally compromised due to refusal of food or fluids) [LoE: I], and for those who prefer ECT or have had a previous positive response to ECT [LoE: II] • Bright light therapy might be used to treat seasonal affective disorder as well as nonseasonal depression [LoE: III] <p><u>Psychotherapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Use of a depression-focused psychotherapy alone is recommended as an initial treatment choice for patients with mild to moderate major depressive disorder [LoE: I], with clinical evidence supporting the use of cognitive-behavioral therapy (CBT) [LoE: I], interpersonal psychotherapy [LoE: I], psychodynamic therapy [LoE: II], and problem-solving therapy [LoE: III] in individual [LoE: I] and in group [LoE: III] formats. • Considerations in the choice of a specific type of psychotherapy include the goals of treatment (in addition to resolving major depressive symptoms), prior positive response to a specific type of psychotherapy, patient preference, and the availability of clinicians skilled in the specific psychotherapeutic approach [LoE: II] • As with patients who are receiving pharmacotherapy, patients receiving psychotherapy should be carefully and systematically monitored on a regular basis to assess their response to treatment and assess patient safety [LoE: I] <p><u>Psychotherapy plus antidepressant medication</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The combination of psychotherapy and antidepressant medication may be used as an initial treatment for patients with moderate to severe major depressive disorder [LoE: I]. • In addition, combining psychotherapy and medication may be a useful initial treatment even in milder cases for patients with psychosocial or interpersonal problems, intrapsychic conflict, or co-occurring Axis II disorder [LoE: II]. • In general, when choosing an antidepressant or psychotherapeutic approach for combination treatment, the same issues should be considered as when selecting a medication or psychotherapy for use alone [LoE: I]. <p>Strategies to address nonresponse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For individuals who have not responded fully to treatment, the acute phase of treatment should not be concluded prematurely [LoE: I], as an incomplete
--	--

	<p>response to treatment is often associated with poor functional outcomes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • If at least a moderate improvement in symptoms is not observed within 4–8 weeks of treatment initiation, the diagnosis should be reappraised, side effects assessed, complicating co-occurring conditions and psychosocial factors reviewed, and the treatment plan adjusted [LoE: I]. • For patients in psychotherapy, additional factors to be assessed include the frequency of sessions and whether the specific approach to psychotherapy is adequately addressing the patient's needs [LoE: I]. • If medications are prescribed, the psychiatrist should determine whether pharmacokinetic [LoE: I] or pharmacodynamics [LoE: III] factors suggest a need to adjust medication doses. With some TCAs, a drug blood level can help determine if additional dose adjustments are required [LoE: I]. • After an additional 4–8 weeks of treatment, if the patient continues to show minimal or no improvement in symptoms, the psychiatrist should conduct another thorough review of possible contributory factors and make additional changes in the treatment plan [LoE: I]. Consultation should also be considered [LoE: II]. • A number of strategies are available when a change in the treatment plan seems necessary. For patients treated with an antidepressant, optimizing the medication dose is a reasonable first step if the side effect burden is tolerable and the upper limit of a medication dose has not been reached [LoE: II]. • Particularly for those who have shown minimal improvement or experienced significant medication side effects, other options include augmenting the antidepressant with a depression-focused psychotherapy [LoE: I] or with other agents [LoE: II] or changing to another non-MAOI antidepressant [LoE: I]. • Patients may be changed to an antidepressant from the same pharmacological class (e.g., from one SSRI to another SSRI) or to one from a different class (e.g., from an SSRI to a tricyclic antidepressant [TCA]) [LoE: II]. • For patients who have not responded to trials of SSRIs, a trial of an SNRI may be helpful [LoE: II]. Augmentation of antidepressant medications can utilize another non-MAOI antidepressant [LoE: II], generally from a different pharmacological class, or a non-antidepressant medication such as lithium [LoE: II], thyroid hormone [LoE: II], or a second-generation antipsychotic [LoE: II]. • Additional strategies with less evidence for efficacy include augmentation using an anticonvulsant [LoE: III], omega-3 fatty acids [LoE: III], folate [LoE: III], or a psychostimulant medication [LoE: III], including modafinil [LoE: III]. • If anxiety or insomnia are prominent features, consideration can be given to anxiolytic and sedative-hypnotic medications [LoE: III], including buspirone, benzodiazepines, and selective γ-aminobutyric acid (GABA) agonist hypnotics (e.g., zolpidem, eszopiclone). • For patients whose symptoms have not responded adequately to medication, ECT remains the most effective form of therapy and should be considered [LoE: I]. • In patients capable of adhering to dietary and medication restrictions, an additional option is changing to a nonselective MAOI [LoE: II] after allowing sufficient time between medications to avoid deleterious interactions [LoE: I]. • Transdermal selegiline, a relatively selective MAO B inhibitor with fewer dietary and medication restrictions, or transcranial magnetic stimulation could also be considered [LoE: II]. • Vagus nerve stimulation (VNS) may be an additional option for individuals who have not responded to at least four adequate trials of antidepressant treatment, including ECT [LoE: III]. • For patients treated with psychotherapy, consideration should be given to increasing the intensity of treatment or changing the type of therapy [LoE: II]. • If psychotherapy is used alone, the possible need for medications in addition
--	---

	<p>to or in lieu of psychotherapy should be assessed [LoE: I].</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients who have a history of poor treatment adherence or incomplete response to adequate trials of single treatment modalities may benefit from combined treatment with medication and a depression-focused psychotherapy [LoE: II].
<p>Malhi et al. 2009: Clinical practice recommendations for depression</p>	<p>'PACE': treatment options for depression <i>Note: The acronym "PACE" denotes the recommended treatment options for depression in the order they should be considered. However, treatment choice depends upon individual factors and treatment availability.</i></p> <p>P: Psychological treatment (level I)</p> <ul style="list-style-type: none"> Consider psychological interventions especially if indicated by clinical features (e.g. presence of psychosocial issues, grief, loss and interpersonal problems). Psychological therapies have efficacy comparable with antidepressant medications in the treatment of depression, where depressive features are not severe (HAM-D < 25), and there are no psychotic features. There is a substantive evidence base for CBT (level I), IPT (level I) and BAS (level I) (e.g. activity scheduling). <p>A: Antidepressant treatment (level I) RATE: When selecting an antidepressant consider: Risk, Adherence, Tolerability and Efficacy. R: Risk: TCAs and MAOIs are potentially lethal in overdose and can produce toxicity through interactions with other medications. SSRIs and other newer antidepressants can rarely cause serotonin syndrome and the risk of this should be considered. A: Adherence: Adherence to the prescribed dose of antidepressant is essential. Dosing of medications should be as simple and convenient as possible in order to enhance adherence. Psychological engagement improves medication adherence. T: Tolerability: The side-effect profile of medications is a key determinant of antidepressant choice. Tolerability impacts upon adherence and outcome and should be routinely assessed. Common treatment side-effects should be discussed at the outset of treatment. E: Efficacy: Antidepressants may take up to 14 days to take effect but usually some improvement is discernible much earlier. Antidepressants are not addictive but abrupt cessation can precipitate withdrawal symptoms (especially with paroxetine, venlafaxine and TCAs). Therefore, when withdrawn, antidepressants should be tapered gradually.</p> <ul style="list-style-type: none"> SSRI: SSRIs are generally better tolerated than other classes of antidepressants and are suitable first-line. Sexual dysfunction and gastrointestinal symptoms are common. Many SSRIs (especially fluoxetine and paroxetine) cause significant CYP450 inhibition and care is needed when co-prescribed with other medications. NARI (reboxetine): Reboxetine is suitable first-line. Common side-effects include hypersomnia, fatigue and nausea. NaSSA (mirtazapine): Mirtazapine, a suitable first-line option, is associated with weight gain and drowsiness. SNRI (venlafaxine, desvenlafaxine and duloxetine): SNRIs appear to be more effective than SSRIs in treating severe depressive symptoms (HAM-D₂₁) and melancholia. In some cases, adverse effects may limit SNRIs to second-line treatment. However, if depression is severe (i.e. HAM-D >25), then SNRIs are a suitable first-line option. Sexual dysfunction and gastrointestinal symptoms are common with venlafaxine. TCA: In comparison with SSRIs, TCAs have a greater side-effect burden (anticholinergic and CNS) and toxicity in overdose and therefore are considered second-line. However, TCAs (especially those that have both noradrenergic and serotonergic activity such as amitriptyline and clomipramine) may be more effective when compared with other

	<p>antidepressants in treating severe depressive symptoms (HAM-D ≥ 25), in particular patients with melancholia and those hospitalized because of severe depression.</p> <ul style="list-style-type: none"> MAOIs: Efficacious antidepressants but not recommended first-line because of risk of hypertensive crisis if necessary dietary and drug interaction restrictions are not adhered to. <p>C: Combining antidepressants and psychological therapies (level I) Consider psychological and antidepressant combination treatment if response to single modality has been suboptimal or failed, or if indicated by clinical features.</p> <ul style="list-style-type: none"> Combination therapies are more effective and reduce time to remission than either psychological or antidepressant treatment alone, especially in depression of moderate or greater severity (HAM-D ≥ 18) and chronic depression (level I). <p>E: ECT (level I) ECT is administered under general anaesthesia, either bilaterally or unilaterally, usually in an in-patient setting. The most common side-effect is cognitive impairment that is usually transient; however, there is also evidence that suggests some risk of longer term memory impairment.</p> <ul style="list-style-type: none"> ECT is a safe and effective treatment (80–82), that is also effective when pharmacotherapy has failed (82, 83), although the risk of relapse remains. Consider ECT if there is a high risk of suicide, greater severity, significant psychotic symptoms or if there has been a previous response to ECT treatment. <p>Continuing treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence of an antidepressant effect is most likely to occur within the first 2 weeks of treatment. If no response occurs within this time period or if the patient fails to respond adequately within a reasonable time frame (up to 6 weeks), a treatment change is indicated. If remission is not achieved by 3 months, seek consultation or a second opinion and continue active treatment (level V). Expert consensus recommends continuation of antidepressant treatment for at least 1 year following the onset of symptoms for an initial episode and 3 years for recurrent episodes (level V). If an initial episode included psychotic features, then continue treatment for at least 3 years. If there are residual negative cognitions or relationship issues, consider psychological interventions such as CBT/IPT.
--	---

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2009: Leitliniensynopse zum Thema "Depression"</p>	<p>Population: Die Zielpopulation der eingeschlossenen Leitlinien sind Männer und Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren mit unipolarer majorer Depression („Major Depression“, ICD-10: F32, F33, F34).</p> <p>Siehe zusammenfassende Tabellen zur Therapie in Anlage 1!</p>
<p>IQWiG, 2009: Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen</p> <p><u>Hinweis:</u> Zu diesem Abschlussbericht liegt aktuell eine neue Version (Version 1.1, 2010) vor. Keine der vorgenommenen Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht der Version 1.0 führte zu einer Änderung des Fazits des Berichts.</p>	<p>Ziele der Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich zu einer Placebogabe und Die Nutzenbewertung der selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Venlafaxin und Duloxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe im Vergleich untereinander und zu anderen Antidepressiva jeweils bei Patienten mit Depressionen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. <p>Population: Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression berücksichtigt. Die Diagnosesicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien (d. h. nach ICD-, DSM- oder RDC-Kriterien) erfolgt sein. Es wurden auch Studien mit Patienten mit somatischer bzw. psychiatrischer Komorbidität berücksichtigt. Depression musste hierbei die psychiatrische Primärdiagnose sein. Die Antidepressiva mussten in erster Linie zur Depressionsbehandlung (und nicht z. B. zur Angstbehandlung) verwendet worden sein.</p> <p>Endpunkte: Remission, Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik gemessen auf einer Skala), Rückfall und Rezidiv, Einzel- und Begleitsymptome der Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität, soziales Funktionsniveau, Mortalität, Suizidalität, die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, sexuelle Dysfunktion und Bluthochdruck</p> <p>Ergebnis /Fazit (fokussierte Ergebniswiedergabe auf direkten Vergleich): <u>Direktvergleich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Beleg für einen größeren Schaden von Duloxetin bzw. für einen geringeren Schaden von Venlafaxin bezüglich der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Venlafaxin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zu der Wirkstoffklasse der SSRI (auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Fluoxetin) für die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) in der Kurzzeit-Akuttherapie Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Bupropion für die Remission und die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) in der Kurzzeit-Akuttherapie Hinweis darauf, dass für die Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen) der Zusatznutzen von Venlafaxin gegenüber SSRI eher für Patienten mit höherem Schweregrad der Depression gilt als für Patienten mit niedrigerem Schweregrad Beleg für einen größeren Schaden im Vergleich zu SSRI (auf Ebene der Einzelwirkstoffe für Fluoxetin) für die Gesamtrate unerwünschter

	<p>Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beleg für einen größeren Schaden im Vergleich zu Agomelatin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie • Beleg für einen geringeren Schaden im Vergleich zu TZA und Amitriptylin sowie Clomipramin für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie • Hinweis auf einen geringeren Schaden im Vergleich zu Maprotilin für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie • Hinweis auf einen geringeren Schaden im Vergleich zu Trazodon für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie <ul style="list-style-type: none"> • Alle weiteren verfügbaren Kombinationen von Endpunkten, Therapievergleichen und therapeutischen Zielen lieferten keine Belege oder Hinweise für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen oder für einen Schaden bzw. größeren oder geringeren Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin im Vergleich zu Placebo oder aktiven Komparatoren. • Für die Endpunkte Mortalität und Suizidalität ist aufgrund der eingeschränkten Datenlage für beide Substanzen keine abschließende Aussage möglich. Für die Bewertung des Einflusses auf Komplikationen von ggf. die Depression begleitenden Erkrankungen lagen keine Daten vor.
<p>G-BA, 2011: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V.</p>	<p>Fazit: Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in den Stellungnahmen angeführten Argumente gründlich geprüft. Es liegen keine Belege vor, die eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Escitalopram vs. Citalopram zeigen. Die Voraussetzung nach § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 SGB V liegt somit für den unter Patentschutz stehenden Wirkstoff Escitalopram nicht vor. Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht und entspricht den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.</p>
<p>IQWiG, 2009: Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression</p> <p><u>Hinweis:</u> Zu diesem Abschlussbericht liegt aktuell eine neue Version (Version 1.1, 2011) vor. Keine der vorgenommenen Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht der Version 1.0 führte zu einer Änderung des Fazits des Berichts.</p>	<p>Ziel: Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin bei der Behandlung der akuten Phase der Depression, bei der Erhaltungstherapie (Rückfallprävention) und bei der Rezidivprophylaxe – im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo, – im Vergleich untereinander oder – im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Antidepressiva, jeweils bei erwachsenen Patienten mit Depression hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.</p> <p>Ergebnisse (fokussierte Ergebniswiedergabe zur Akuttherapie): <u>Mirtazapin in der Akuttherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gibt keine Belege für einen Zusatznutzen von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva für die Zielgrößen Remission, Response und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik in der Kurzzeit- oder Langzeitakuttherapie. Ebenfalls gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Mirtazapin bezüglich des sozialen Funktionsniveaus oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Im Vergleich zu anderen Antidepressiva sind ein größerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Fluoxetin und ein geringerer Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Paroxetin für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeitakuttherapie belegt. Für die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gibt es darüber hinaus einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Sertralin für depressive Patienten ohne weitere

	<p>Einschränkung und für SSRI-resistente depressive Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gibt es einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie. Die weiteren aktiven Vergleiche zeigten bezüglich unerwünschter Ereignisse keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin. Ein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Mirtazapin im Vergleich zu anderen Antidepressiva bezüglich der sexuellen Dysfunktion liegt nicht vor. <p><u>Bupropion XL in der Kurzzeitakuttherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Vergleich zu Venlafaxin XR ist in der Kurzzeitakuttherapie ein geringerer Nutzen von Bupropion XL für die Remission und die Response belegt. Der Zusatznutzen oder geringere Nutzen bezüglich der mittleren Änderung der depressiven Symptomatik, gemessen auf der MADRS, ist nicht belegt. • Der Nutzen von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo bezüglich des sozialen Funktionsniveaus, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Angstsymptomatik sowie der Motivation und Energie der Patienten ist in der Kurzzeitakuttherapie nicht belegt. Ein Vergleich von Bupropion XL und Venlafaxin XR ergibt für diese genannten Zielgrößen keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Bupropion XL. • Unter Beachtung der limitierten Aussagekraft der Daten ergaben sich für die Suizidalität, Suizide oder Mortalität keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR in der Kurzzeitakuttherapie. • Es gibt in der Kurzzeitakuttherapie keine Belege für einen Schaden von Bupropion XL im Vergleich zu Placebo oder für einen größeren oder geringeren Schaden im Vergleich zu Venlafaxin XR für unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse oder sexuelle Dysfunktion. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein Beleg für einen geringeren Schaden von Bupropion XL verglichen mit Placebo (hervorgerufen durch Verschlechterungen der Grunderkrankung in der Placebogruppe). Im Vergleich zu Venlafaxin XR liegt kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Bupropion XL bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vor.
<p>G-BA, 2010: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Reboxetin</p>	<p>Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzen-bewertung von Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression übermittelt (Version 1.0 vom 09.11.2009 / Auftrag A05-20C). • Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ver-ordnungsausschluss von Reboxetin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.
<p>G-BA, 2009: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I (OTC-Übersicht)</p>	<p>Fazit: Entsprechend der geänderten Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln unterliegt Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) zur Behandlung mittelschwerer Depressionen nun mehr der Verschreibungs-pflicht, so dass die entsprechende Regelung in Nr. 22 der Anlage I entfällt.</p>
<p>G-BA, 2011: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX</p>	<p>Fazit: Der Unterausschuss „Arzneimittel“ kommt zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Venlafaxin, Gruppe 1“ in Stufe 1 sachgerecht ist und den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V entspricht.</p>

<p>– Festbetragsgruppenbildung Venlafaxin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Absatz 1 SGB V</p>	
<p>G-BA, 2011: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V</p>	<p>Fazit: Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die in der Stellungnahme angeführten Argumente gründlich geprüft. Er kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegten Argumente eine pharmakologisch-therapeutische Nicht- Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, nicht rechtfertigen. Es liegen keine Belege für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von einem Wirkstoff gegenüber dem anderen vor, auch nicht in Bezug auf die neu einzugruppierende Darreichungsform. Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Antipsychotika, andere, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist sachgerecht ist und entspricht den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V.</p>

Cochrane Reviews

<p>Cipriani et al. 2012: Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2012.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit majorer Depression</p> <p>Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duloxetin vs. konventionelle Behandlung (inkl. trizyklische Antidepressiva; heterozyklische Mittel; SSRIs; SNRIs; MAOIs oder neuere Antidepressiva; andere konventionelle Psychopharmaka) • Duloxetin vs. nicht-konventionelle Antidepressiva (z.B. pflanzliche Produkte, andere nicht-konventionelle Antidepressiva) <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen in der akuten Behandlungsphase (mind. 50% auf Hamilton Rating Scale for major depression Skala [HAM-D], Montgomery Åsberg Depression Rating Scale [MADRS] oder einer anderen Skala) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechen in weiteren Behandlungsphasen, Remission (alle Phasen), Veränderung auf der Depressionsskala am Ende der Studie (durchschn. Gruppenunterschied), Lebensqualität, soziales Funktionieren, Kosten, Vertraglichkeit, Dropout (allgemein, aufgrund von Nebenwirkungen, aufgrund von Unwirksamkeit), Nebenwirkungen (Anzahl Patienten die mind. 1 Nebenwirkungen erfuhren), spezifische Nebenwirkungen ('sleepiness/drowsiness, insomnia, dry mouth, constipation, problems urinating, hypotension, agitation/anxiety, suicide wishes/gestures/attempts, completed suicide, vomiting/nausea, diarrhoea') <p>Ergebnisse (basierend auf 16 Studien mit insgesamt 5735 Patienten):</p> <p><u>Duloxetin vs.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRI (Paroxetin, Escitalopram und Fluoxetin) basierend auf 11 Studien mit insgesamt 3304 Patienten • neuere Antidepressiva (Venlafaxin, Desvenlafaxin) basierend auf 4 Studien mit insgesamt 1978 Patienten • Neuroleptika (Quetiapin) (basierend auf einer Studie mit insgesamt 453 Patienten) <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Duloxetin und anderen Antidepressiva hinsichtlich der Wirksamkeitseindpunkte. <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn gegen Escitalopram oder Venlafaxin verglichen wurde, zeigte sich eine höhere Dropout Rate unter Duloxetin aufgrund jeglicher Ursachen (OR: 1.62; 95% KI: 1.01 - 2.62 und OR: 1.56; 95% KI: 1.14 - 2.15). • Es zeigte sich unter Duloxetin ein nachteiliger Effekt hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse wenn auch nicht stat. signifikant, wenn verglichen wurde gegen Paroxetin. <p><u>Hinweis:</u> Es wurden keine Studien identifiziert, die Duloxetin mit trizyklischen Antidepressiva verglichen haben.</p> <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Duloxetine did not seem to provide a significant advantage in efficacy over other antidepressive agents for the acute-phase treatment of major depression. No differences in terms of efficacy were found, even though</i></p>
---	--

	<p><i>duloxetine was worse than some SSRIs (most of all, escitalopram) and newer antidepressants (like venlafaxine) in terms of acceptability and tolerability. Unfortunately, we only found evidence comparing duloxetine with a handful of other active antidepressive agents and only a few trials per comparison were found (in some cases we retrieved just one trial). This limited the power of the review to detect moderate, but clinically meaningful differences between the drugs. As many statistical tests have been used in the review, the findings from this review are better thought of as hypothesis forming rather than hypothesis testing and it would be very comforting to see the conclusions replicated in future trials. Most of included studies were sponsored by the drug industry manufacturing duloxetine. As for all other new investigational compounds, the potential for overestimation of treatment effect due to sponsorship bias should be borne in mind. In the present review no trials reported economic outcomes. Given that several SSRIs and the great majority of antidepressants are now available as generic formulation (only escitalopram, desvenlafaxine and duloxetine are still on patent), more comprehensive economic estimates of antidepressant treatment effect should be considered to better inform healthcare policy.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils fehlende Qualitätsangaben in den Studien (z.B. Informationen zum Allocation Concealment und Verblindung) • Bericht zu den Nebenwirkungen war zwischen den Studien unterschiedlich • Die meisten Studien wurden von der Industrie gesponsert.
<p>Cipriani et al. 2012: Citalopram versus other anti-depressive agents for depression</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2012.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit Depression</p> <p>Vergleiche: Citalopram vs. konventionelle Behandlung (inkl. trizyklische Antidepressiva; heterozyklische Mittel; SSRIs; SNRIs; MAOIs oder neuere Antidepressiva; andere konventionelle Psychopharmaka, nicht-konventionelle Antidepressiva [wie: pflanzliche Produkte, andere nicht-konventionelle Antidepressiva])</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen in der akuten Behandlungsphase (mind. 50% auf der HAM-D, der MADRS oder einer anderen Skala) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechen in weiteren Behandlungsphasen, Remission (alle Phasen), Veränderung auf der Depressionsskala am Ende der Studie (durchschn. Gruppenunterschied), Lebensqualität, soziales Funktionieren, Kosten, Verträglichkeit, Dropout (allgemein, aufgrund von Nebenwirkungen, aufgrund von Unwirksamkeit), Nebenwirkungen (Anzahl Patienten die mind. 1 Nebenwirkungen erfuhren), spezifische Nebenwirkungen ('sleepiness/drowsiness, insomnia, dry mouth, constipation, problems urinating, hypotension, agitation/anxiety, suicide wishes/gestures/attempts, completed suicide, vomiting/nausea, diarrhoea') <p>Ergebnisse (basierend auf 37 Studien):</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit von Citalopram gegenüber Escitalopram hinsichtlich des Erreichens eines akuten Ansprechens (OR: 1.47, 95% KI: 1.08- 2.02), jedoch eine stat. signifikante Überlegenheit gegenüber Paroxetin (OR: 0.65, 95% KI: 0.44 -0.96) und Reboxetin (OR: 0.63, 95% KI: 0.43-0.91). <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikant weniger Patienten brachen die Studie unter Citalopram aufgrund von Nebenwirkungen ab, wenn verglichen wurde

	<p>gegenüber trizyklische Antidepressiva (OR: 0.54, 95% KI: 0.38-0.78).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikant weniger Patienten berichteten mind. 1 Nebenwirkung erfahren zu haben, wenn verglichen wurde gegen Reboxetin oder Venlafaxin (OR: 0.64, 95% KI 0.42- 0.97 und OR: 0.46, 95% KI 0.24-0.88). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Some statistically significant differences between citalopram and other antidepressants for the acute phase treatment of major depression were found in terms of efficacy, tolerability and acceptability. Citalopram was more efficacious than paroxetine and reboxetine and more acceptable than tricyclics, reboxetine and venlafaxine, however, it seemed to be less efficacious than escitalopram. As with most systematic reviews in psychopharmacology, the potential for overestimation of treatment effect due to sponsorship bias and publication bias should be borne in mind when interpreting review findings. Economic analyses were not reported in the included studies, however, cost effectiveness information is needed in the field of antidepressant trials.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils fehlende Qualitätsangaben in den Studien (z.B. Informationen zum Allocation Concealment und der Randomisierung)
<p>Cipriani et al. 2010: Sertraline versus other antidepressive agents for depression</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2008.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit majorer Depression</p> <p>Vergleiche: Sertralin vs. andere Antidepressiva (inkl. konventionelle trizyklische Antidepressiva, heterozyklische Mittel (z.B. Maprotilin), SSRIs (Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Paroxetin, Escitalopram), neuere Antidepressiva (SNRIs wie Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran); MAOIs oder neuere Arzneimittel wie Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin; und nicht-konventionelle Antidepressiva (z.B. pflanzliche Produkte)</p> <p>Endpunkte: Therapieansprechen (primärer Endpunkt), Remission, Veränderung auf der Depressionsskala am Ende der Studie, Lebensqualität, soziales Funktionieren, Kosten, Verträglichkeit, Dropout (allgemein, aufgrund von Nebenwirkungen, aufgrund von Unwirksamkeit), Nebenwirkungen allgemein, spezifische Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 59 Studien von meist schlechter Qualität; fokussiert auf die akute Behandlungsphase):</p> <p>Wirksamkeit: <u>Sertralin vs. trizyklische Antidepressiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich der Remission unter Sertralin gegenüber Imipramin in der akuten Behandlungsphase (OR: 0.67, 95% KI: 0.45 - 0.99, p = 0.05; basierend auf 3 Studien mit N= 482 Patienten). • Stat. signifikanter Nachteil unter Sertralin gegenüber Amitriptylin hinsichtlich einer Veränderung auf der Depressionsskala am Ende der Studie in der akuten Behandlungsphase (SMD: 0.18, 95% KI 0.04 - 0.32, p = 0.009; basierend auf 7 Studien mit N=1172 Patienten). • Zu den anderen Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Unterschiede identifiziert oder es lagen keine Daten vor. <p><u>Sertralin vs. heterozyklische Mittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Unterschied oder keine Daten vorhanden. <p><u>Sertralin vs. andere SRRIs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. signifikanter Vorteil unter Sertralin gegenüber Fluoxetin hinsichtlich dem Therapieansprechen (OR: 0.73, 95% KI: 0.59 - 0.92, p = 0.007;

	<p>basierend auf 8 Studien mit N=1352).</p> <ul style="list-style-type: none"> Zu den anderen Wirksamkeitsendpunkten wurden keine Unterschiede identifiziert oder es lagen keine Daten vor. <p><u>Sertralin vs. neuere Antidepressiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Unterschiede zwischen den Substanzen oder keine Daten vorhanden. <p>Sicherheit: Studienabbruchrate:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikant weniger Patienten brachen die Studie aufgrund jeglicher Ursache unter Sertralin ab, wenn verglichen wurde gegenüber Imipramin (TCA) (OR: 0.62, 95% KI: 0.40 - 0.96, p = 0.03; basierend auf 5 Studien mit N= 641 Patienten), Mirtazapin (neueres Antidepressivum) (OR: 0.68, 95% KI: 0.47 - 0.99, p = 0.05; basierend auf 2 Studien mit N=596 Patienten) und Bupropion (neueres Antidepressivum) (OR: 1.42, 95%KI: 1.02- 1.99, p = 0.04; basierend auf 3 Studien mit N=727 Patienten). Stat. signifikant weniger Patienten brachen die Studie unter Sertralin aufgrund von Nebenwirkungen ab, wenn gegenüber Paroxetin (OR: 0.28, 95%KI: 0.08 - 0.96, p = 0.04; basierend auf 3 Studien mit N= 311 Patienten), Mirtazapin (neueres Antidepressivum) (OR: 0.35, 95%KI: 0.17 - 0.74, p = 0.06; basierend auf 2 Studien mit N=596 Patienten) und Venlafaxin (neueres Antidepressivum) (OR: 0.33, 95% KI: 0.17 - 0.64, p = 0.001; basierend auf 5 Studien mit N=611 Patienten) getestet wurde. <p>Allgemeine Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stat. signifikante Vorteile unter Sertralin gegenüber Amitriptylin (TCA) (OR 0.59, 95% KI: 0.39 - 0.89, p = 0.01; basierend auf 5 Studien mit N=999 Patienten) oder Imipramin (OR: 0.17, 95% KI: 0.09 - 0.32, P<0.00001; basierend auf 2 Studien mit N=209 Patienten). Stat. Nachteile wenn verglichen wurde gegen Escitalopram (OR: 1.76, 95%KI 1.06 - 2.94, p=0.03; basierend auf 2 Studien mit N= 489 Patienten). Zu den anderen Substanzen lagen keine Daten vor bzw. wurden keine Unterschiede identifiziert. <p>Individuelle Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Allgemein erfuhren mehr Patienten unter einer Therapie mit Sertralin gastrointestinale Ereignisse, insbesondere Durchfälle. Hinsichtlich der anderen Nebenwirkungen lagen heterogene Ergebnisse vor. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'This systematic review and meta-analysis highlighted a trend in favour of sertraline over other antidepressive agents both in terms of efficacy and acceptability, using 95% confidence intervals and a conservative approach, with a random effects analysis. However, the included studies did not report on all the outcomes that were pre-specified in the protocol of this review. Outcomes of clear relevance to patients and clinicians were not reported in any of the included studies.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> Studien allgemein von schlechter Qualität
<p>Cipriani et al. 2009 Escitalopram versus other antidepressive agents for depression</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis Juli 2008.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit majorer Depression</p> <p>Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Escitalopram vs. SSRI (14 Studien) Escitalopram vs. neueres Antidepressivum (Venlafaxin, Bupropion und

	<p>Duloxetin) (8 Studien)</p> <p>Endpunkte: <u>Primärer Endpunkt:</u> Therapieansprechen (mind. 50% entsprechend der HAM-D oder MADRS oder einer anderen Depressionsskala <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Remission, Veränderung auf der Depressionsskala (Baseline bis Ende der Studie), soziale Anpassung und soziales Funktionieren, Kosten, Dropout (allgemein, aufgrund von Nebenwirkungen, aufgrund von Unwirksamkeit), Verträglichkeit (Anzahl Patienten die mind. 1 Nebenwirkungen erlitten), spezifische Nebenwirkungen (z.B. Agitation / Angst, Verstopfung, Durchfall, Mundtrockenheit, Hypotonie; Insomnia; Übelkeit; Schläfrigkeit / Benommenheit; Probleme beim Wasserlassen; Erbrechen; Tod, Selbstmord und Suizidalität)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 22 eingeschlossenen RCTs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter Escitalopram gegenüber Citalopram hinsichtlich dem akuten Ansprechen (OR 0.67, 95% KI 0.50 - 0.87) und der Remission (OR 0.53, 95% KI 0.30 - 0.93) • Stat. signifikant weniger Patienten in der Escitalopram Gruppe brachen die Studie aufgrund jeglicher Ursache ab, wenn verglichen wurde gegen Duloxetin (OR 0.62, 95% KI: 0.38 - 0.99). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Some statistically significant differences favouring escitalopram over other antidepressive agents for the acute phase treatment of major depression were found, in terms of efficacy (citalopram and fluoxetine) and acceptability (duloxetine). There is insufficient evidence to detect a difference between escitalopram and other antidepressants in early response to treatment (after two weeks of treatment). Cost-effectiveness information is also needed in the field of antidepressant trials. Furthermore, as with most standard systematic reviews, the findings rely on evidence from direct comparisons. The potential for overestimation of treatment effect due to sponsorship bias should also be borne in mind.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilweise keine Angaben in den Studien zur Qualität, insbesondere zur Randomisierungsprozedur und dem Allocation Concealment. • Teilweise hohe Rate an Studienabbrechern in den Studien (> 30%)
<p>Watanabe et al. 2011: Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2011.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit unipolarer Depression</p> <p>Vergleiche: Mirtazapin vs. konventionelle trizyklische Antidepressiva, heterozyklische Mittel (z.B. Maprotilin), SSRIs, SNRIs; neuere Antidepressiva (MAOIs oder neuere Mittel wie Bupropion, Reboxetin); nicht-konventionelle Antidepressiva (z.B. pflanzliche Produkte)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen ○ <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Remission, Schwere der Depression, soziales Funktionieren, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit und Nebenwirkungen <p>Ergebnisse (basierend auf 29 Studien mit insgesamt 4974 Patienten): Wirksamkeit: <u>Mirtazapin vs. trizyklische Antidepressiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Wenn Mirtazapin gegenüber trizyklische Antidepressiva verglichen wurde (10 Studien mit insgesamt 1553 Patienten), zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Ansprechen nach 2 Wochen (OR: 0.85, 95% KI: 0.64 - 1.13) bzw. am Ende der akuten

	<p>Behandlungsphase (nach 6-12 Wochen) (OR: 0.89, 95% KI 0.72 - 1.10).</p> <ul style="list-style-type: none"> o Keine Angaben zu den anderen Endpunkten. <p><u>Mirtazapin vs. SSRIs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Wenn Mirtazapin gegenüber SSRIs verglichen wurde (12 Studien, N = 2626), zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich dem primären Endpunkt nach zwei Wochen (OR 1.57, 95%KI: 1.30 - 1.88) und am Ende der akuten Behandlungsphase (OR: 1.19, 95% KI: 1.01-1.39), sowie der Remission nach 2 Wochen (OR: 1.82, 95%KI: 1.36 - 2.44, P < 0.0001, basierend auf 12 Studien); nicht aber am Ende der akuten Behandlungsphase bzw. der fortgeführten Behandlungsphase. Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen am Ende der fortführenden Behandlung (nach 24 Wochen) (basierend auf einer Studie; OR: 1.60, 95%KI 0.91- 2.81). o Keine Angaben zu den anderen Wirksamkeitsendpunkten. <p><u>Mirtazapin vs. SNRIs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Stat. signifikanter Vorteil unter Mirtazapin hinsichtlich dem primären Endpunkt nach 2 Wochen (nur gegen Venlafaxin OR: 2.29, 95% KI 1.45 - 3.59; basierend auf 2 Studien mit N = 415) und am Ende der akuten Behandlungsphase (OR: 1.53, 95% KI: 1.03 - 2.25), sowie der Remission nach 2 Wochen (OR: 2.34, 95% KI 1.07 - 5.13, p = 0.03, basierend auf 2 Studien). o Keine Angaben zu den anderen Zeit- bzw. Endpunkten. <p><u>Mirtazapine vs. heterozyklische Mittel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem primären Endpunkt und der Remission. o Keine Angaben zu den anderen Wirksamkeitsendpunkten. <p><u>Mirtazapine versus neuer antidepressants:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des primären Endpunkts, der Remission und der Schwere der Depression. o Keine Angaben zu den anderen Wirksamkeitsendpunkten. <p>Sicherheit:</p> <p><u>Mirtazapin vs. trizyklische Antidepressiva:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Stat. signifikant weniger Risiko unter Mirtazapin auf das Auftreten einer Hypertension oder Tachykardie (OR: 0.44, 95% KI 0.24- 0.81, p = 0.008, basierend auf 4 Studien) und Tremor (basierend auf 7 Studien; OR: 0.36, 95% KI 0.22 - 0.57, p < 0.0001). o Hinsichtlich der Studienabbrecher zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Mirtazapin und den anderen Antidepressiva. o Unter Mirtazapin zeigte sich ein erhöhtes Hungergefühl und Schläfrigkeit, sowie eine Gewichtszunahme gegenüber SSRIs, bei jedoch einem reduzierten Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und einer Sexualdysfunktion. <p><u>Mirtazapin vs. SSRIs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Stat. signifikant höheres Risiko unter Mirtazapin hinsichtlich der Parameter: trockener Mund (basierend auf 10 Studien; OR: 1.80, 95%KI:1.37 - 2.36, p < 0.0001); Gewichtszunahme oder vermehrtes Hungergefühl (basierend auf 11 Studien: OR: 4.23, 95%KI: 2.93 - 6.11, p < 0.00001); Fatigue (basierend auf 8 Studien; OR: 1.53, 95%KI 1.08 - 2.15, p = 0.02); Schläfrigkeit (basierend auf 11 Studien; OR: 1.81,95% KI: 1.39 - 2.37, p < 0.0001). o Stat. signifikant weniger Risiko unter Mirtazapin hinsichtlich der Parameter: Schwitzen (basierend auf 5 Studien; OR: 0.25, 95% KI 0.15 - 0.44, p <0.00001); Durchfall (basierend auf 8 Studien; OR: 0.57, 95% KI: 0.41 - 0.80, p = 0.001); Übelkeit oder Erbrechen (basierend auf 11 Studien; OR: 0.33, 95% KI: 0.26 - 0.43, p < 0.00001); Sexualdysfunktion (basierend auf 4 Studien; OR: 0.31, 95% KI: 0.13 - 0.74, p= 0.009), Kopfschmerz (basierend auf 11 Studien; OR: 0.69,95% KI: 0.56 - 0.86, p = 0.0008). Tremor (basierend auf 5 Studien; OR: 0.34, 95%KI: 0.18 - 0.66, p = 0.001), und Schlafstörungen (basierend auf 5 Studien; OR:
--	---

	<p>0.52, 95% KI 0.31 - 0.86, p= 0.01).</p> <p>Mirtazapin vs. SNRIs:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Stat. signifikanter Vorteil unter Mirtazapin hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache (basierend auf 2 Studien zu Venlafaxin; OR: 0.65, 95% KI: 0.43 - 0.99, p = 0.04) während der akuten Behandlungsphase. o Stat. signifikant höheres Risiko unter Mirtazapin hinsichtlich einer Fatigue (basierend auf einer Studie; OR: 2.43, 95% KI 1.30 - 4.55, p = 0.006). o Stat. signifikant geringeres Risiko unter Mirtazapin hinsichtlich der Parameter: Schwitzen (basierend auf einer Studie; OR: 0.03, 95% KI: 0.00 - 0.45, p = 0.01), Konstipation (basierend auf einer Studie; OR: 0.22, 95% KI 0.06 - 0.83, p = 0.02) oder Schlafstörungen (basierend auf einer Studie; OR: 0.02, 95% KI: 0.0 - 0.41, p = 0.01). <p>Mirtazapin vs. heterozyklische Mittel:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Wenn Mirtazapin gegen Trazodon verglichen wurde (einziger Vergleich), zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter Mirtazapin hinsichtlich dem Risiko auf Bluthochdruck oder Bradykardie (OR: 0.17, 95% KI: 0.03 - 1.00, p= 0.05). <p>Mirtazapin vs. neuere Antidepressiva: Keine Angaben bzw. Ergebnisse heterogen.</p> <p>Fazit der Autoren: <i>'Some statistically significant and possibly clinically meaningful differences between mirtazapine and other antidepressive agents were found for the acute-phase treatment of major depression. Mirtazapine is likely to have a faster onset of action than SSRIs during the acute-phase treatment. Dropouts occur similarly in participants treated with mirtazapine and those treated with other antidepressants, although the adverse event profile of mirtazapine is unique.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Studie machte Angaben zur Randomisierungssequenz und dem Allocation Concealment. • Viele Studien waren nur von kurzer Dauer (6 Wochen) • Teilweise wenige Studien zu den einzelnen Vergleichen
<p>Omori et al. 2010: Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2008</p> <p>Population: Erwachsene Patienten (>18 Jahre) mit Depression</p> <p>Vergleiche: Fluvoxamin vs. andere Antidepressiva (inkl. konventionelle trizyklische Antidepressiva, heterozyklische Mittel (z.B. Maprotilin), SSRIs (Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Paroxetin, Escitalopram), neuere Antidepressiva (SNRIs wie Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran); MAOIs oder neuere Arzneimittel wie Mirtazapin, Bupropion, Reboxetin; und nicht-konventionelle Antidepressiva (z.B. pflanzliche Produkte)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechen in der akuten Behandlungsphase • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Ansprechen in weiteren Behandlungsphasen, Remission (Phasen), Veränderung auf der Depressionsskala am Ende der Studie, Lebensqualität, soziales Funktionieren, Kosten, Verträglichkeit, Dropout (allgemein, aufgrund von Nebenwirkungen, aufgrund von Unwirksamkeit), Nebenwirkungen (Anzahl Patienten die mind. 1 Nebenwirkungen erfuhren), spezifische Nebenwirkungen <p>Ergebnisse (basierend auf 54 Studien mit N=5122):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigten sich keine eindeutige Über- oder Unterlegenheit von Fluvoxamin gegenüber den anderen Antidepressiva hinsichtlich des Ansprechens, der Remission und der Verträglichkeit.

	<ul style="list-style-type: none"> • Dennoch zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile. Insbesondere für gastrointestinale Ereignisse zeigte sich ein Nachteil unter Fluvoxamin: Übelkeit/Erbrechen (vs. Imipramin: OR: 2.23, KI: 1.59 - 3.14; vs. Clomipramin: OR: 2.13, KI 1.06 - 4.27; vs. Amitriptylin: OR: 2.86, KI 1.31 - 2.63). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'We found no strong evidence that fluvoxamine was either superior or inferior to any other antidepressants in terms of efficacy and tolerability in the acute phase treatment of depression. However, differing side effect profiles were evident. Based on these findings, we conclude that clinicians should focus on practical or clinically relevant considerations, including these differences in side effect profiles.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viele Studien waren klein (<100 Patienten) • Fehlende Angaben zur Qualität (z.B. Randomisierung, Allocation Concealment etc.) • Teilweise hohe Studienabbruchrate (>20%)
<p>Candy et al. 2008: Psychostimulants (PS) for depression</p>	<p>Systematische Literaturrecherche. Recherche im Jahr 2006. Ende des Suchzeitraumes nicht angegeben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit Depression (jede Form)</p> <p>Vergleiche: PS vs. Antidepressiva</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Therapieansprechen anhand HAM-D oder MADRS oder anderer validierter Depressionsskala (als kontinuierlicher Endpunkt oder dichotomer Endpunkt [50% oder weniger]) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung der Symptome (wie: Gewicht, Schlafverhalten, Appetitverhalten, Fatigue etc.), Remission, soziales Funktionieren, Verträglichkeit, Nebenwirkungen <p><u>Hinweis:</u> Endpunkte wurden nach Länge der Behandlung dargestellt: Kurzzeit (4 Wochen oder weniger), mittelfristig (5 bis 12 Wochen), Langzeit (13 Wochen oder länger)</p> <p>Ergebnisse: <u>Hinweis:</u> Ergebnisdarstellung fokussiert sich auf direkte Vergleiche zwischen den Arzneimitteln <u>PS vs. andere Antidepressiva (basierend auf 2 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Depressionssymptomatik: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen • Verträglichkeit: Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen. • Daten zu anderen sekundären Endpunkten lagen für diesen Vergleich nicht vor. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'There is some evidence that in the short-term, PS reduce symptoms of depression. Whilst this reduction is statistically significant, the clinical significance is less clear. Larger high quality trials with longer follow-up and evaluation of tolerance and dependence are needed to test the robustness of these findings and, furthermore, to explore which PS may be more beneficial and in which clinical situations they are optimal.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teils fehlende Angaben in den Studien zur Qualität, insbesondere zur Randomisierungsprozedur • Teilweise sehr kleine Studien • Keine Einschränkung auf eine bestimmte Form der Depression

	<ul style="list-style-type: none"> • In diesem Review wurden Patienten ab 16 Jahren als Erwachsene betrachtet • Zu dem direkten Vergleich lagen nur wenige Studien vor (hier 2 Studien)
<p>Guaiana et al. 2007: Amitriptyline for depression.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche im Jahr 2005. Ende des Suchzeitraumes nicht angegeben.</p> <p>Population: Patienten mit Depression (keine Alterseinschränkung)</p> <p>Vergleiche: Amitriptylin vs. ein anderes trizyklisches/ heterozyklisches Antidepressivum oder einem SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram)</p> <p>Endpunkte (dichotom und kontinuierlich^{1,2}): Therapieansprechen, Durchschnittswert der Gruppen am Ende der Studien auf der HAM-D oder der MADRS oder einer anderen Depressionsskala), Verträglichkeit, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 194 Studien):</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt sprachen stat. signifikant mehr Patienten auf eine Therapie mit Amitriptylin an, wenn verglichen wurde gegenüber einer anderen Gruppe von Antidepressiva (OR: 1.12; 95% KI: 1.02 - 1.23). • Der Effekt hinsichtlich der Wirksamkeit unter Amitriptylin gegenüber anderen Antidepressiva anhand des kontinuierlichen Endpunktes zeigte ebenfalls einen stat. signifikanten Vorteil unter Amitriptylin (SMD: 0.13, 95% KI 0.04 - 0.23). ○ Wenn stratifiziert wurde nach AM-Klassen, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens zwischen Amitriptylin und den trizyklischen Antidepressiva oder SSRIs. ○ Wenn nach Studiensetting stratifiziert wurde, zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich dem Therapieansprechen unter Amitriptylin gegenüber den anderen Antidepressiva bei stationär behandelten Patienten (OR: 1.22, 95% KI: 1.04 - 1.42); nicht aber bei ambulant behandelten Patienten. <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich vergleichbare Studienabbruchraten zwischen der Amitriptylin und der Kontrollgruppe, jedoch zeigte sich eine stat. signifikant geringere Anzahl an Patienten in den Kontrollarmen, die eine Nebenwirkung erfuhren (OR: 0.66, 95% KI: 0.59 - 0.74) ○ Wenn nach AM-Klassen stratifiziert wurde, zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil hinsichtlich der Studienabbruchrate unter SSRIs gegenüber Amitriptylin (OR: 0.84, 95% KI: 0.75 - 0.95). ○ Wenn nach Studiensetting stratifiziert wurde, zeigte sich eine stat. signifikant schlechtere Verträglichkeit unter Amitriptylin gegenüber den anderen Antidepressiva unter ambulant behandelten Patienten (OR: 0.90, 95% KI: 0.81-0.99); jedoch nicht unter stationär behandelten Patienten. Unter den stationär behandelten Patienten, zeigten sich keine Unterschiede zwischen Amitriptylin und den trizyklischen Antidepressiva oder SSRIs. Unter den ambulant behandelten Patienten, zeigte sich eine stat. signifikant schlechtere Verträglichkeit unter Amitriptylin gegenüber SSRIs (OR: 0.77, 95% KI 0.67 - 0.89); jedoch nicht gegenüber trizyklischen Antidepressiva. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'This present systematic review indicates that amitriptyline is at least as efficacious as other tricyclics or newer compounds. However, the burden of side-effects in patients receiving it was greater. In comparison with selective serotonin reuptake inhibitors amitriptyline was less well tolerated, and although counterbalanced by a higher proportion of responders, the difference was not statistical.'</i></p>

	<p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse zu den Studienabbrüchen sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da in vielen Studien keine Angaben zu den Abbruchgründen gemacht wurde. • Die Qualität der Studien war sehr unterschiedlich. Die meisten Studien waren von moderate/schlechter Qualität. RCTs die Amitriptylin gegenüber trizyklische Antidepressiva verglichen haben wiesen eine schlechtere Qualität auf als Studien die Amitriptylin gegenüber SSRIs getestet haben. Ein möglicher Grund für diesen Unterschied kann der Publikationszeitpunkt sein (RCTs mit trizyklischen Antidepressiva sind älter; publiziert im Jahr 1960 und 1970). <p>¹<i>Dichotomous outcomes=</i> Two reviewers independently extracted the number of patients undergoing the randomisation procedure, the number of patients who failed to complete the study and that of patients complaining side-effects. The number of improved patients was extracted in agreement with the definition of responders adopted in the primary studies. When authors did not report any definition of responders, the number of patients showing a 50% reduction in the HMD or MADRS scale was extracted; if these figures were not available, we extracted the number of patients categorised as "much improved" and "improved" at the Clinical Global Impression (CGI), or the number of patients in the corresponding categories at any other rating scale.</p> <p>²<i>Continuous outcomes=</i> The mean scores at endpoint, the standard deviation (SD) or standard error (SE) of these values, and the number of patients included in these analyses, were extracted. Data were extracted from the HMD. If this scale was not available, data were extracted from the MADRS. If both the HMD and MADRS were not available, data were extracted from any other depression scale.</p>
<p>Cipriani et al. 2005: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression</p> <p><u>Hinweis:</u> Veralteter Review</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2004</p> <p>Population: Patienten mit Depression (keine Altersbeschränkung angegeben)</p> <p>Vergleiche: Fluoxetin vs. trizyklische/heterozyklische Antidepressiva, SSRIs (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram), neueren Mitteln oder pflanzlichen Produkten (z.B. Hyperikum)</p> <p>Endpunkte (dichotom und kontinuierlich^{1,2}): Therapieansprechen, Durchschnittswert der Gruppen am Ende der Studien der HAM-D oder der MADRS oder einer anderen Depressionsskala, Verträglichkeit, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den AM-Gruppen hinsichtlich des Therapieansprechens (dichotomer Endpunkt). Wenn Head-to-Head verglichen wurde, zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Fluoxetin gegenüber Dothiepin (OR: 2.09, 95% KI: 1.08 - 4.05), Sertralin (OR: 1.40, 95% KI: 1.11 - 1.76), Mirtrazapin (OR: 1.64, 95% KI: 1.01 - 2.65), und Venlafaxin (OR: 1.40, 95% KI: 1.15 - 1.70). • Hinsichtlich des kontinuierlichen Endpunktes, zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter Fluoxetin gegenüber ABT-200 (SMD: - 1.85, 95%KI: - 2.25; - 1.45) und Milnacipram (SMD: - 0.38, 95% KI: - 0.71; - 0.06). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Fluoxetin gegenüber Venlafaxin (SMD: 0.11, 95% KI: 0.00-0.23). • Fluoxetin ist besser verträglich, wenn gegenüber trizyklische Antidepressiva (als Gruppe) getestet wurde (OR: 0.78, 95% KI: 0.68 - 0.89). Dieser stat. signifikante Vorteil zeigte sich auch wenn gegenüber

<p>Magni et al. 2013: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression</p>	<p>individuelle Antidepressiva getestet wurde (Amitriptylin→OR: 0.64, 95% KI: 0.47 - 0.85; Imipramin→OR: 0.79, 95% KI: 0.63 - 0.99; ABT-200→OR: 0.21, 95% KI: 0.10 - 0.41), Pramipexol→OR: 0.20, 95% KI: 0.08 - 0.47) und Reboxetin→OR: 0.61, 95% KI: 0.40 - 0.94).</p> <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>There are statistically significant differences in terms of efficacy and tolerability between fluoxetine and certain ADs, but the clinical meaning of these differences is uncertain, and no definitive implications for clinical practice can be drawn. From a clinical point of view the analysis of antidepressants' safety profile (adverse effect and suicide risk) remains of crucial importance and more reliable data about these outcomes are needed. Waiting for more robust evidence, treatment decisions should be based on considerations of clinical history, drug toxicity, patient acceptability, and cost. We need for large, pragmatic trials, enrolling heterogeneous populations of patients with depression to generate clinically relevant information on the benefits and harms of competitive pharmacological options. A meta-analysis of individual patient data from the randomised trials is clearly necessary.</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden verschiedene Studientypen gepoolt <p>¹<u>Dichotomous outcomes</u>= The number of patients undergoing the randomisation procedure, the number of patients who failed to complete the study – because of side effects, inefficacy and any cause - were recorded. The number of patients showing a reduction of at least 50% at the HDRS was extracted.</p> <p>²<u>Continuous outcomes</u>= The mean scores at endpoint, the standard deviation (SD) or standard error (SE) of these values, and the number of patients included in these analyses, were extracted. Data were extracted from the HDRS or MADRS or any depression scale.</p> <p>-----</p> <p>Population, Intervention/Komparator, Endpunkte siehe Cipriani et al. (2005). Systematische Literaturrecherche bis Mai 2012.</p> <p>Ergebnisse: A total of 171 studies were included (24,868 participants). Studies had homogenous characteristics in terms of design, intervention and outcome measures.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetine was as effective as the TCAs when considered as a group both on a dichotomous outcome (reduction of at least 50% on the Hamilton Depression Scale) (OR: 0.97, 95% CI 0.77 to 1.22; 24 RCTs, 2124 participants) and a continuous outcome (mean scores at the end of the trial or change score on depression measures) (SMD: 0.03, 95% CI - 0.07 to 0.14; 50 RCTs, 3393 participants). • On a dichotomous outcome, fluoxetine was less effective than dothiepin or dosulepin (OR: 2.13, 95% CI 1.08 to 4.20; 95% CI 3 to 50; 2 RCTs, 144 participants), sertraline (OR: 1.37, 95% CI 1.08 to 1.74; 95% CI 7 to 58; 6 RCTs, 1188 participants), mirtazapine (OR: 1.46, 95% CI 1.04 to 2.04; 95% CI 6 to 134; 4 RCTs, 600 participants) and venlafaxine (OR: 1.29, 95% CI 1.10 to 1.51; 95% CI 8 to 16; 12 RCTs, 3387 participants). • On a continuous outcome, fluoxetine was more effective than ABT-200 (SMD: -1.85, 95% CI -2.25 to -1.45; 1 RCT, 141 participants) and
--	---

	<p>milnacipran (SMD: -0.36, 95% CI -0.63 to -0.08; 2 RCTs, 213 participants); conversely, it was less effective than venlafaxine (SMD: 0.10, 95% CI 0 to 0.19; 13 RCTs, 3097 participants).</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluoxetine was better tolerated than TCAs considered as a group (total dropout OR: 0.79, 95% CI 0.65 to 0.96; 95% CI 13 to 48; 49 RCTs, 4194 participants) and was better tolerated in comparison with individual ADs, in particular amitriptyline (total dropout OR: 0.62, 95% CI 0.46 to 0.85; 95% CI 8 to 39; 18 RCTs, 1089 participants), and among the newer ADs ABT-200 (total dropout OR: 0.18, 95% CI 0.08 to 0.39; 95% CI 2 to 5; 1 RCT, 144 participants), pramipexole (total dropout OR: 0.12, 95% CI 0.03 to 0.42, 95% CI 2 to 5; 1 RCT, 105 participants), and reboxetine (total dropout OR: 0.60, 95% CI 0.44 to 0.82, 95% CI 6 to 24; 4 RCTs, 764 participants). <p><u>Qualität der Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> The assessment of quality with the risk of bias tool revealed that the great majority of them failed to report methodological details, like the method of random sequence generation, the allocation concealment and blinding. Moreover, most of the included studies were sponsored by drug companies, so the potential for overestimation of treatment effect due to sponsorship bias should be considered in interpreting the results. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>The present study detected differences in terms of efficacy and tolerability between fluoxetine and certain ADs, but the clinical meaning of these differences is uncertain. Moreover, the assessment of quality with the risk of bias tool showed that the great majority of included studies failed to report details on methodological procedures. Of consequence, no definitive implications can be drawn from the studies' results. The better efficacy profile of sertraline and venlafaxine (and possibly other ADs) over fluoxetine may be clinically meaningful, as already suggested by other systematic reviews. In addition to efficacy data, treatment decisions should also be based on considerations of drug toxicity, patient acceptability and cost.</i></p>
--	---

<p>Guaiana et al. 2013: Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression.</p>	<p>Zielsetzung: 1) to determine the efficacy of agomelatine in alleviating acute symptoms of major depressive disorder in comparison with other antidepressants, 2) to review the acceptability of agomelatine in comparison with other antidepressant drugs, and, 3) to investigate the adverse effects of agomelatine, including the general prevalence of side effects in adults. → Systematische Literaturrecherche bis Juli 2013</p> <p>Population: Participants, aged 18 years or older, with a primary diagnosis of major depression.</p> <p>Vergleiche: 1. Selective serotonin reuptake inhibitors (fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, paroxetine, escitalopram) 2. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (venlafaxine, duloxetine, milnacipran) 3. Other antidepressive agents (tricyclic or heterocyclic antidepressants; monoamine oxidase inhibitors (MAOIs); newer agents (mirtazapine, bupropion, reboxetine); atypical antipsychotics in monotherapy (risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, amisulpride, ziprasidone); non-conventional (herbal products such as Hypericum). <i>Of note: No restrictions regarding dose, frequency, intensity or duration. Trials were excluded in which agomelatine was used as an augmentation strategy.</i></p> <p>Endpunkte: <u>Primärer Endpunkt:</u> The number of participants who responded to treatment, showing a reduction of at least 50% on the HAM-D, the MADRS, or any other depression scale <u>Sekundäre Endpunkte:</u> The number of participants who achieved remission as defined by: a score of 7 or less on the 17-item HAM-D, or 8 or less on the longer version of HAM-D; 10 or less on the MADRS; 'not ill or borderline mentally ill' on the CGI-S; or any other equivalent value on a depression scale defined by the authors; Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnisse: <u>Allgemein:</u> A total of 13 studies (4495 participants) were included. Agomelatine was compared to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), namely paroxetine, fluoxetine, sertraline, escitalopram, and to the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), venlafaxine. Participants were followed up for six to 12 weeks.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agomelatine did not show any advantage or disadvantage over the other antidepressants for our <u>primary outcome response</u> to treatment. • Agomelatine showed no advantage or disadvantage over other antidepressants for <u>remission</u>. • There was no evidence that agomelatine was associated with a higher <u>drop-out rate</u> due to inefficacy than SSRIs as a whole. Agomelatine appeared to be better tolerated than venlafaxine in terms of lower rates of <u>drop outs</u> (RR: 0.40; 95% CI 0.24 to 0.67, P = 0.0005), and showed the same level of tolerability as SSRIs (RR: 0.95; 95% CI 0.83 to 1.09, P = 0.44). • Agomelatine induced a lower rate of <u>dizziness</u> than venlafaxine (RR: 0.19, 95% CI 0.06 to 0.64, P = 0.007) <p>→ No studies were found comparing agomelatine with tricyclic or heterocyclic antidepressants, MAOIs, newer agents (mirtazapine, bupropion, reboxetine), atypical antipsychotics in monotherapy (risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, amisulpride, ziprasidone) or non-conventional antidepressive agents (herbal products such as Hypericum).</p>
---	---

	<p><u>Qualität der zugrundeliegenden Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • With regard to the quality of the body of evidence, there was a moderate risk of bias for all outcomes, due to the number of included unpublished studies. There was some heterogeneity, particularly between published and unpublished studies. • The included studies were conducted in inpatient and outpatient settings, thus limiting the generalisability of the results to primary care settings. • With regard to precision, the efficacy outcomes were precise, but the tolerability outcomes were mostly imprecise. • Publication bias was variable and depended on the outcome of the trial. • The overall methodological quality of the studies was not very good. • Almost all of the studies were sponsored by the pharmaceutical company that manufactures agomelatine, and some of these were unpublished. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>Agomelatine did not seem to provide a significant advantage in efficacy over other antidepressive agents for the acute-phase treatment of major depression. Agomelatine was better tolerated than paroxetine and venlafaxine in terms of overall side effects, and fewer participants treated with agomelatine dropped out of the trials due to side effects compared to sertraline and venlafaxine, but data were limited because the number of included studies was small. We found evidence that compared agomelatine with only a small number of other active antidepressive agents, and there were only a few trials for each comparison, which limits the generalisability of the results. Moreover, the overall methodological quality of the studies was low, and, therefore, no firm conclusions can be drawn concerning the efficacy and tolerability of agomelatine.</i></p>
--	---

Systematische Reviews

<p>Cipriani et al. 2009: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2007. Indirekter Vergleich basierend auf einer Netzwerkanalyse.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit majorer Depression Vergleich: Es wurden folgende Antidepressiva verglichen: Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Milnacipran, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin, und Venlafaxin.</p> <p>Endpunkte: Therapieansprechen, Studienabbrucher</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 117 RCTs mit insgesamt 25928 Patienten): <u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter Mirtazapin, Escitalopram, Venlafaxin, und Sertralin (darunter weniger deutliche Wirksamkeit unter Sertralin gegenüber den anderen), wenn verglichen wurde gegenüber Duloxetin (ORs: 1.39, 1.33, 1.30 und 1.27), Fluoxetin (ORs: 1.37, 1.32, 1.28, und 1.25), Fluvoxamin (1.41, 1.35, 1.30, und 1.27), Paroxetin (ORs: 1.35, 1.30, 1.27, und 1.22), und Reboxetin (ORs: 2.03, 1.95, 1.89, und 1.85). • Reboxetin zeigte eine stat. signifikant geringere Wirksamkeit, verglichen mit allen anderen Antidepressiva. <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine schlechtere Verträglichkeit unter Duloxetin und Paroxetin, wenn gegenüber Escitalopram und Sertralin verglichen wurde. • Desweiteren zeigte sich eine schlechtere Verträglichkeit unter <ul style="list-style-type: none"> ○ Fluvoxamin gegenüber Citalopram, Escitalopram und Sertralin; ○ unter Venlafaxin gegenüber Escitalopram; und ○ unter Duloxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Reboxetin gegenüber Escitalopram und Sertralin. <p>Basierend auf dem indirekten Vergleich, wurde eine 'ranking' vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapin, Escitalopram, Venlafaxin, und Sertralin wurden als die wirksamsten Therapieoptionen eingeschätzt; Escitalopram, Sertralin, Bupropion, und Citalopram hingegen wurden als die verträglichsten Therapieoptionen eingestuft. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Clinically important differences exist between commonly prescribed antidepressants for both efficacy and acceptability in favour of escitalopram and sertraline. Sertraline might be the best choice when starting treatment for moderate to severe major depression in adults because it has the most favourable balance between benefits, acceptability, and acquisition cost.'</i></p> <p>Kommentare der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse basieren auf einem indirekten Vergleich • Keine Angaben zu Endpunkten wie: Nebenwirkungen, Lebensqualität etc. • Nicht alle Studien machten Angaben zur Randomisierungsprozedur oder dem Allocation concealment. • Studien waren zwei-, oder dreiarstig bzw. hatten mehr als drei Arme • Nur 14 Studien wiesen eine Nachbeobachtungsdauer auf von >12 Wochen auf.
<p>Ramsberg et al. 2012: Effectiveness and Cost-Effectiveness of</p>	<p>Systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse basierend auf direkt und indirekt vergleichender Evidenz. Suchzeitraum nicht angegeben.</p>

<p>Antidepressants in Primary Care: A Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Model.</p>	<p>Population: Patienten mit moderater oder schwerer Depression Vergleich: 10 Antidepressiva wurden miteinander verglichen: Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin und Venlafaxin Endpunkte: Remission Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escitalopram wies eine stat. signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf hinsichtlich dem Erreichen einer Remission, wenn verglichen wurde gegenüber Amitriptylin, Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, und Sertralin → basierend auf indirekter Evidenz; heterogene Ergebnisse auf Basis direkt vergleichender Studien (keine Unterschiede wenn Escitalopram gegenüber Paroxetin; bleibender Vorteil unter Escitalopram wenn gegen Citalopram getestet wurde; zu den anderen oben indirekten Vergleichen lagen keine direkt vergleichenden Studien vor bzw. wurde kein Unterschied identifiziert). • Desweiteren zeigten sich stat. signifikante Vorteile basierend auf indirekt vergleichender Evidenz unter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mirtazapin, Paroxetin, wenn gegenüber Fluoxetin verglichen wurde ○ Venlafaxin, wenn gegen Citalopram getestet wurde ○ Duloxetin und Venlafaxin, wenn gegenüber Fluoxetin und Fluvoxamin untersucht wurde. • Auch hier waren die Ergebnisse zum Teil heterogen, wenn direkt vergleichende Studien betrachtet wurden. Es zeigte sich weiterhin ein stat. signifikanter Vorteil unter Venlafaxin gegenüber Fluoxetin; nicht aber wenn Mirtazapin gegenüber Fluoxetin verglichen wurde. Zu den verbleibenden indirekten Vergleichen lagen keine direkt vergleichenden Studien vor bzw. wurde kein Unterschied identifiziert. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Of the investigated antidepressants, escitalopram has the highest probability of remission and is the most effective...'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren oder FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse basieren teilweise auf einem indirekten Vergleich • U.a. Studien eingeschlossen mit einer Dauer von 6 Wochen → möglicherweise zu kurz für die Beurteilung einer Remission • Die meisten Studien waren von der Industrie gesponsert
<p>Montgomery et al. 2011: Efficacy of Escitalopram compared to Citalopram: a meta-analysis.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2009 mit Metaanalyse. Population: Patienten mit majorer Depression Vergleich: Escitalopram vs. Citalopram Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Unterschied auf der MADRS Skala nach 8 Wochen • <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Therapieansprechen (≥ 50% Verbesserung zu Baseline), Remission (MADRS ≤12) <p>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit insgesamt 2009 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt zeigte sich ein stat. signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Escitalopram, verglichen mit Citalopram hinsichtlich eines Unterschiedes nach 8 Wochen auf der MADRS (Unterschied: 1.7 Punkte; 95%KI: 0.8-2.6; p=0.0002), des Therapieansprechens (8.3 Prozentpunkte; 95%KI: 4.4-12.3) und der Remission (1.86; 95%KI: 1.1-2.3). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'In this meta-analysis, the statistically significant superior efficacy of escitalopram compared to citalopram was shown to be clinically relevant.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viele Studien waren Industrie gesponsert.

<p>Trkulja 2010: Is Escitalopram Really Relevantly Superior to Citalopram in Treatment of Major Depressive Disorder? A Meta-analysis of Head-to-head Randomized Trials.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2009 mit Metaanalyse. Population: Patienten mit majorer Depression Vergleich: Escitalopram vs. Citalopram Endpunkte: MADRS (zu Woche 1, 4,6,8 und 24), Therapieansprechen (zu Woche 2,4,6,8 und 24), Reduktion hinsichtlich des clinical global impression-severity (CGI-S) (zu Woche 6,8 und 24), Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit (Kurzzeitbehandlung bis 8 Wochen und mittelfristig bis 24 Wochen). Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS: MADRS reduction was greater with escitalopram, but 95% confidence intervals (CI) around the mean difference were entirely or largely below 2 scale points (minimally important difference) and CI around the effect size (ES) was below 0.32 ("small") at all time points. • Response: Risk of response was higher with escitalopram at week 8 (relative risk, 1.14; 95% CI, 1.04 to 1.26) but number needed to treat was 14 (95% CI, 7 to 111). • CGI-S: All 95% CIs around the mean difference and ES of CGI-S reduction at week 8 were below 0.32 points and the limit of "small," respectively. Data for severe patients (MADRS≥30) are scarce (only 1 RCT), indicating somewhat greater efficacy (response rate and MADRS reduction at week 8, but not CGI-S reduction) of escitalopram, but without compelling evidence of clinically relevant differences. • Discontinuations due to adverse events: Discontinuations due to adverse events or inefficacy up to 8 weeks of treatment were comparable. Data for the period up to 24 weeks are scarce and inconclusive. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Presently, the claims about clinically relevant superiority of escitalopram over citalopram in short-to-medium term treatment of major depressive disorder are not supported by evidence.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren oder FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilweise kurze und kleine Studien • Kleine Effekte ('small effect size')
<p>Gartlehner et al. 2011: Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants for Treating Major Depressive Disorder: An Updated Meta-analysis.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2011 mit Metaanalyse und indirekten Vergleichen. Population: Erwachsene Patienten mit majorer Depression Vergleich: Vergleich verschiedener Zweitgenerationsantidepressiva untereinander Endpunkte: Therapieansprechen, Lebensqualität, Nebenwirkungen Ergebnisse (basierend auf 234 Studien von guter oder moderater Qualität; darunter 118 head-to-head RCTs):</p> <p><u>Wirksamkeit für die akute Behandlungsphase</u> (Hea-to-Head Studien von guter oder moderater Qualität mit insgesamt 20000 Patienten): Diese Studien wiesen direkte Evidenz auf für 40 von 78 möglichen Vergleichen zwischen den Substanzen. Diese direkte Evidenz reichte aus um eine Metaanalyse für 6 Substanzen durchzuführen. Zusätzlich wurden mixed treatment comparisons (indirekte Vergleiche) für alle möglichen Vergleiche hinsichtlich dem Endpunkt Therapieansprechen durchgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt waren die Effekte zwischen den Substanzen vergleichbar. Es zeigten sich zwar teilweise stat. signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen, allerdings war das Ausmaß des Unterschiedes nur mäßig ('modest') und möglicherweise nicht klinisch relevant (<i>Hinweis: Aussage der Autoren</i>). • Wenn SSRIs gegeneinander getestet wurden zeigten sich folgende stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nachteil unter Citalopram verglichen mit Escitalopram (OR: 1.49; 95% KI: 1.07 - 2.01; basierend auf einer unpublizierten Studie und 5 direkt publizierten, direkt vergleichenden Studien mit insgesamt 1802 Patienten), ○ Vorteil unter Escitalopram vs. Fluoxetin (OR: 0.66; 95%KI: 0.49–0.89; basierend auf indirekten Vergleichen mit 2/62 Studien), ○ Nachteil unter Fluoxetin verglichen mit Sertraline (OR: 1.42; KI, 1.08 -1.85; basierend auf 4 direkt vergleichenden Studien mit insgesamt 960 Patienten) <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den anderen SSRIs, wenn diese gegeneinander getestet wurden. • Wenn SSRIs gegenüber SNRIs bzw. SNRIs untereinander verglichen wurden, zeigten sich folgende stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorteile unter Escitalopram gegenüber Duloxetin (OR: 0.74; 95%KI: 0.56-0.98; basierend auf einem indirekten Vergleich mit 3/61 Studien) ○ Nachteil unter Fluoxetin gegenüber Venlafaxin (OR: 1.47; 95%KI: 1.16–1.86; basierend auf Metaanalyse von 5 direkt vergleichenden Studien) • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den anderen SSRIs gegenüber SNRIs bzw. SNRIs untereinander. • Wenn SSRIs gegenüber anderen Zweitgenerationsantidepressiva verglichen wurden, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede • <u>Lebensqualität</u>: 17 Studien mit insgesamt 3960 Patienten zeigten keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität. <p>Sicherheitsprofil:</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse allgemein:</u> Insgesamt betrachtet waren die Nebenwirkungen unter Zweitgenerationsantidepressiva ähnlich. Sie unterschieden sich jedoch hinsichtlich einiger spezifischer Nebenwirkungen wie: siehe Anlage 2</p> <p><u>Studienabbrüche allgemein:</u> Insgesamt zeigten sich vergleichbare Studienabbrüche zwischen SSRIs und anderen Zweitgenerationsantidepressiva (Range: 15% - 25%). Duloxetin zeigte ein 67%ig (KI: 17% - 139%) und Venlafaxin ein 40%ig (KI: 16% - 73%) höheres Risiko auf einen Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, verglichen mit SSRIs als Klasse. Studienabbrüche aufgrund von fehlender Wirksamkeit war ebenfalls vergleichbar zwischen SSRIs und anderen Zweitgenerationsantidepressiva, mit Ausnahme von Venlafaxin.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Venlafaxin zeigte ein 34%ig geringeres Risiko auf einen Studienabbruch aufgrund von fehlender Wirksamkeit, verglichen mit SSRIs als Klasse. <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse:</u> Es lagen lediglich (verwertbare) Daten hinsichtlich einer sexuellen Dysfunktion vor. Es zeigte sich eine geringere Rate an sexueller Dysfunktion unter Bupropion, wenn verglichen wurde gegenüber Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, und Sertralin (basierend auf 5 Studien mit insgesamt 2399 Patienten). Verglichen mit anderen Zweitgenerationsantidepressiva, wies Paroxetin höhere Raten an sexueller Dysfunktion auf. Diese Unterschiede waren aber nicht immer stat. signifikant.</p> <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Current evidence does not warrant recommending a particular second-generation antidepressant on the basis of differences in efficacy. Possible side effects, convenience of dosing regimens, and costs may best guide the choice of a second-generation antidepressant for treating major depression in adults, because these agents probably have similar efficacy.'</i></p>
--	---

	<p>Anmerkungen der Autoren oder FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es gelten die allgemeinen methodischen Einschränkungen eines indirekten Vergleiches • Teilweise sehr kurze oder kleine Studien.
<p>Wolff et al. 2013: Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (Ende des Suchzeitraums nicht angegeben) mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit einer chronischer Depression und Dysthymie Vergleich (Fokus auf direkte Vergleiche zwischen den Substanzen): SSRIs vs. trizyklische Antidepressiva Endpunkte: Therapieansprechen, Studienabbrüche Ergebnisse (basierend auf 20 Studien mit 22 relevanten Vergleichen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen SSRIs und trizyklische Antidepressiva hinsichtlich des Therapieansprechens (akute Behandlungsphase). • SSRIs zeigten stat. signifikante Vorteile hinsichtlich der Studienabbruchrate, wenn verglichen wurde gegenüber den trizyklischen Antidepressiva (OR: 0.41; p=0.02). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'This systematic review provides evidence for the efficacy of both SSRIs and TCAs in the treatment of chronic depression and showed a better acceptability of SSRIs.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unklare methodische Qualität der Primärstudien. • Viele Studien untersuchten überwiegend Dysthymie-Patienten→ Übertragbarkeit
<p>Van den Broek et al. 2009: Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. <u>Siehe auch:</u> Bauer et al. 2009</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum nicht angegeben) mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit Depression Vergleich: Venlafaxin vs. einem trizyklischen Antidepressivum (TCA) Endpunkte: Therapieansprechen, Studienabbrüche (allgemein und aufgrund von Nebenwirkungen) Ergebnisse (basierend auf 7 Studien): <u>Vergleiche:</u> Venlafaxin vs. Imipramin (3 Studien), Amitriptylin (2 Studien), Clomipramin (2 Studien).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt (gepooltes Ergebnis) zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Venlafaxin und TCAs hinsichtlich der Wirksamkeit (Therapieansprechen) und der Verträglichkeit (Studienabbrüche allgemein und aufgrund von Nebenwirkungen). • Dies war auch bei allen Vergleichen zwischen Venlafaxin und individuellen TCAs der Fall, sofern der Endpunkt Studienabbrüche betrachtet wurde. • Es zeigte sich bei einem individuellen Vergleich zwischen Venlafaxin und Imipramin ein stat. signifikanter Vorteil unter Venlafaxin.
<p>Machado et al. 2010: Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2007 mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit majorer Depression Vergleich: SNRIs vs. SSRIs Endpunkte: Remission, Studienabbrüche (aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit) Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit insgesamt 3094 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Es zeigte sich ein nachteiliger Effekt hinsichtlich der Remission unter SSRIs, verglichen mit SNRIs (OR: 1.27; 95%KI: 1.06-1.52); die Remissionsraten lagen bei 48.5% (+/-3.2%) unter SNRIs und bei 41.9% (+/-4.2%) unter SSRIs (keine Heterogenität zwischen den

	<p>Studien); der gepoolte Unterschied zwischen den Remissionsraten der beiden Substanzklassen lag bei 5.7% und war stat. signifikant (p=0.007).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit: Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war stat. signifikant höher unter SNRIs, verglichen mit SSRIs (3.2% Unterschied; p<0.001). Studienabbrüche aufgrund von fehlender Wirksamkeit zeigten keinen stat. signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors showed statistical but not clinical significance when compared with SSRIs in treating MDD.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenige Studien vorhanden • Generalisierbarkeit der individuellen Substanzen auf die Klasse (Klassen meist nur durch wenige Substanzen repräsentiert)
<p>Kasper et al. 2013: Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum nicht angegeben) mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit Depression Vergleich: Agomelatin vs. SSRIs und SNRIs Endpunkte: HAM-D Gesamtscore; Therapieansprechen (anhand HAM-D), Global Impression-Improvement Skala (CGI-I), Verträglichkeit</p> <p>Ergebnisse: <u>Allgemein:</u> Es wurden 6 Studien gegenüber Venlafaxin, Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin oder Escitalopram identifiziert. Insgesamt wurden für die Wirksamkeitsanalyse 1997 Patienten (1001 unter Agomelatin und 996 Patienten unter SSRI/SNRI getestet).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Unterschied zwischen den HAM-D Gesamtscores mit einer größeren Reduktion unter Agomelatin verglichen mit SSRI/SNRIs (0.86; 95% KI: 0.18–1.53, p=0.013). • Es zeigte sich ebenfalls ein stat. signifikant besseres Therapieansprechen unter Agomelatin (gemessen anhand der HAM-D Skala; p=0.012 und der Global Impression-Improvement Skala; p=0.032). • Agomelatin wies ein besseres Sicherheitsprofil auf, verglichen mit SSRI/SNRIs. Dies betraf das Auftreten von Nebenwirkungen allgemein (numerisch im Vorteil) und Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (stat. signifikant vorteilig). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Agomelatine has favourable efficacy and tolerability versus a range of SSRIs and SNRIs – including agents considered to have superior efficacy – and may deserve benefit–risk analysis as a first-line treatment of major depressive disorder.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedlicher Studiendauer
<p>Singh et al. 2011: Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: a meta-analysis and appraisal.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2011 mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit majorer Depression Vergleich: Agomelatin vs. andere Antidepressiva (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin) Endpunkte: Veränderung des Schweregrades der Depression (anhand HAM-D oder MADRS); Studienabbrüche (allgemein und aufgrund von Nebenwirkungen des Arzneimittels) Ergebnisse (es lagen 5 direkt vergleichende Studien vor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein kleiner aber stat. signifikanter Unterschied zwischen

	<p>den Gruppen zum Vorteil von Agomelatin (SMD: -0.13; p=0.02).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn Agomelatin gegenüber Studien mit Venlafaxin getestet wurde, zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied. • Es zeigten sich stat. signifikant weniger Studienabbrüche unter Agomelatin (4%) gegenüber anderen Antidepressiva (9%) (RD: -0.004; p=0.005). Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen des Arzneimittels waren vergleichbar. <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'Although there is evidence of the superiority of agomelatin over placebo and selected antidepressants, it is questionable whether the magnitude of effect size is clinically significant and sample characteristics are relevant to the general patient population with major depressive disorder.'</i></p>
<p>De Silva et al. 2012: Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies.</p> <p><u>Siehe auch:</u> Bauer et al. 2009</p>	<p>Systematische Literaturrecherche von Januar 1990 bis September 2010 mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit majorer Depression</p> <p>Vergleich: Venlafaxin vs. SSRIs</p> <p>Endpunkte: Therapieansprechen, Remission, Studienabbrüche (allgemein und aufgrund von Nebenwirkungen)</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 26 Studien mit insgesamt 5858 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich eine stat. signifikante Überlegenheit von Venlafaxin gegenüber SSRIs hinsichtlich der Remission (OR= 1.13, 95% KI: 1.0–1.28, p=0.05) und dem Therapieansprechen (OR =1.17, 95% KI= 1.03–1.34, p=0.02). • In einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter Venlafaxin hinsichtlich der Ansprechrate, wenn verglichen wurde gegen Fluoxetin (OR= 1.28, 95% KI= 1.05–1.55, p = 0.01). • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Remission und des Therapieansprechens zwischen Venlafaxin und anderen SSRIs. • Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache waren nicht stat. signifikant unterschiedlich; jedoch zeigten sich stat. signifikant mehr Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, wenn verglichen wurde mit SSRIs (OR: 1.41, 95% KI= 1.10–1.79, p=0.006). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'The superior efficacy of venlafaxine over SSRIs is of clinical importance. However, higher rates of discontinuation due to adverse events for venlafaxine compared with SSRIs are a disadvantage.'</i></p>
<p>Cipriani et al. 2008: Does Randomized Evidence Support Sertraline as First-Line Antidepressant for Adults With Acute Major Depression? A Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis 2007 mit Metaanalyse.</p> <p>Population: Patienten mit majorer Depression</p> <p>Vergleich: Sertralin vs. einem anderen Antidepressivum</p> <p>Endpunkte: Therapieansprechen, Studienabbrüche nach 8 Wochen aufgrund von jeglicher Ursache</p> <p>Ergebnisse (basierend auf 56 RCTs mit insgesamt 8507 Patienten):</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sertralin vs. Trizyklische Antidepressiva:</u> Keine stat. signifikanten Unterschiede; weder gegenüber individueller trizyklischer Antidepressiva oder den trizyklischen Antidepressiva als Klasse. • <u>Sertralin vs. SSRIs:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter Sertralin gegenüber SSRIs als Klasse (RR: 0.88, 99% KI = 0.78 - 0.99) und gegenüber Fluoxetin (RR: 0.85, 99% KI = 0.74 - 0.98); nicht jedoch gegenüber anderen individuellen SSRIs. • <u>Sertralin vs. andere Antidepressiva:</u> Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede identifiziert.

	<p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Sertralin und den anderen Kontrollgruppen (weder als Klasse noch hinsichtlich individueller Vergleichen). <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'The results of this review suggest that sertraline may be a candidate as the initial choice of antidepressant for people with major depression.'</i></p> <p>Anmerkungen der Autoren und FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien (>50%; z.B.: Vergleich von Sertralin vs. Fluvoxamin und Sertralin vs. Paroxetin)
<p>Bauer et al. 2010: A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder.</p>	<p>1. Fragestellung: Evaluation of adjunctive extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) in patients with major depressive disorder (MDD) showing inadequate response to antidepressant treatment.</p> <p>2. Methodik Population: Patients with major depressive disorder (MDD) showing inadequate response to antidepressant treatment. Intervention: Once-daily quetiapine XR 150 mg/day (n=309), 300 mg/day (n=307) adjunctive to ongoing antidepressant therapy. Komparator: Placebo (n=303) adjunctive to ongoing antidepressant therapy. Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary endpoint:</u> change from randomisation to Week 6 in MADRS total score. • <u>Secondary endpoints:</u> MADRS response ($\geq 50\%$ decrease in total score) and remission (total score ≤ 8), change from randomisation in HAM-D, HAM-A, PSQI global and CGI-S scores, Adverse events (AEs) and withdrawals due to AEs Suchzeitraum: Beide Studien jeweils zwischen 2006/2007 durchgeführt Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 Studien mit insgesamt 919 Patienten.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>Note: Subgroup analyses of the primary variable were made by severity of depression, age and gender</i></p> <p><u>Primary endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quetiapine XR (150 and 300 mg/day) reduced MADRS total scores vs placebo at every assessment including Week 6 (-14.5, -14.8, -12.0; $p < 0.001$ each dose) and Week 1 (-7.8, -7.3, -5.1; $p < 0.001$ each dose). <p><u>Response:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MADRS response ($\geq 50\%$ decrease in total score) rates at Week 1 were 18.6% ($p < 0.01$, compared with placebo), 17.5% ($p < 0.05$, compared with placebo) and 10.8% for quetiapine XR 150 mg/day, quetiapine XR 300 mg/day and placebo, respectively. At Week 6, response rates were 53.7% ($p = 0.063$), 58.3% ($p < 0.01$) and 46.2%, respectively. <p><u>Remission:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remission (MADRS total score ≤ 8) rates at Week 6 were 35.6% ($p < 0.01$) and 36.5% ($p < 0.001$) in the quetiapine XR 150 mg/day and 300 mg/day groups, respectively vs placebo (24.1%) Using more common definitions of remission (MADRS total score ≤ 10 and ≤ 12), higher rates of remission were observed at Week 6 in the quetiapine XR 150 mg/day and 300 mg/day groups compared with placebo (≤ 10: 41.8%, 46.3% and 32.0%, respectively; ≤ 12: 49.8%, 53.1% and 40.3%, respectively).

	<p><u>Other secondary endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant improvements in HAM-D and HAM-A total scores, CGI-S score and PSQI global score were seen at Week 6 with quetiapine XR 150 mg and 300 mg, compared with placebo. However, no significant improvement was seen in Q-LES-Q % maximum total score with either dose of quetiapine XR at Week 6, compared with placebo. <p><u>AEs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AEs were experienced by 73.3%, 80.8% and 60.2% of patients in the quetiapine XR 150 mg/day, 300 mg/day and placebo groups, respectively. Most AEs were mild to moderate in severity. SAEs were reported by 1.0%, 1.0% and 1.3% of patients in the quetiapine XR 150 mg/day, 300 mg/day and placebo groups, respectively. The percentage of patients who withdrew from the studies due to AEs was higher in quetiapine XR-treated patients (150 mg/day, 8.9%; 300 mg/day, 15.4%), compared with placebo (1.9%). In the quetiapine XR groups, the most common AEs leading to withdrawal were somnolence (150 mg/day, 2.9%; 300 mg/day, 3.2%) and sedation (150 mg/day, 1.9%; 300 mg/day, 4.8%). <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analysis of the change in mean MADRS total scores from randomisation at Week 6 by class of adjunctive antidepressant showed significantly greater improvements with quetiapine XR 150 and 300 mg/day, compared with placebo as adjunct to SSRIs (-14.8, -14.7 and -12.7, respectively; p<0.05, for each dose) and SNRIs (-14.8, -15.1 and -10.8, respectively; p<0.01, for each dose). Analysis of the primary endpoint using MADRS Item 4 (reduced sleep) score as a covariate showed that treatment with quetiapine XR 150 mg/day and 300mg/day led to significant improvements from randomisation in MADRS total score at Week 6 (-14.6 [p<0.001] and -15.0 [p<0.001], respectively) compared with placebo (-12.1). An additional analysis of patients with and without somnolence (as determined by an AE associated with a sedative effect) was undertaken. It should be noted that as these patients represent subpopulations they were not inherently randomised. At Week 6, quetiapine XR (dose groups combined) significantly improved MADRS total score in patients reporting sedation/somnolence (n=250), compared with placebo (n=303) (-14.9 and -12.0, respectively; p<0.001). In patients not reporting sedation/somnolence (n=366) mean change in MADRS score was also significantly improved, compared with placebo (-14.4 and -12.0, respectively; p<0.001). <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Adjunctive quetiapine XR is effective in patients with MDD and an inadequate response to antidepressant therapy, with improvement in depressive symptoms seen as early as Week 1.</i></p>
<p>Santaguida (AHRQ), 2012: Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs</p>	<p>1. Fragestellung: <u>First question:</u> Among adults and adolescents with major depressive disorder, dysthymia, and subsyndromal depression, who are started on an SSRI and who are compliant with treatment but fail to improve either fully, partially, or have no response, what is the benefit (efficacy or effectiveness) of monotherapy and combined therapy? <u>Second question:</u> What are the harms of each of the monotherapies or combined therapies among these adults and adolescents? How do the harms compare across different interventions?</p> <p>2. Methodik Population: Adults (aged ≥18 years) or adolescents and children (8–18 years) with major depressive disorder, dysthymia, or subsyndromal depression, who had an inadequate response to an SSRI at entry into the study.</p>

	<p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRIs: Fluoxetine, Citalopram, Fluvoxamine, Sertraline, Paroxetine, Escitalopram • Non SSRIs: Duloxetine Hydrochloride, Venlafaxine, Desvenlafaxine Succinate, Phenelzine Sulfate, Tranylcypromine Sulfate, Emsam, Moclobemide, Doxepin, Clomipramine, Amitriptyline, Maprotiline, Desipramine, Trimipramine, Imipramine, Protriptyline Hydrochloride, Agomelatine, Reboxetine, Norvale, Trazodone • Non-pharmacological and complementary and alternative medicine (CAM) therapies: cognitive behavioral therapy (CBT), interpersonal therapy (IPT), and other psychotherapies (behavior therapy, counseling, problem-solving therapy, psychodynamic therapy, bibliotherapy, guided self-help, distraction therapy), light therapy, exercise (any type cardiovascular or strengthening or stretching and including yoga, hydrotherapy), CAM including whole body systems (e.g., acupuncture), mind-body medicine (e.g., meditation), manipulative and bodybased practices (e.g., massage), energy medicine (e.g., reiki), biologically based practices (dietary supplements and herbal products: e.g., amino acids, vitamins and minerals, Inositol, herbs, methyl-folate, omega-3 fatty acids, SAME). • Augmenters (no formal indication for use as an antidepressant): Buspirone, Gepirone, Tansospirone, Atypical Antipsychotics (Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Aripiprazole, Ziprasidone), Psychostimulants (Amphetamine, Methylphenidate, Dopamine agonists (Bromocriptine, Cabergoline, Pergolide, Pramipexole, Ropinirole, Apomorphine, Rotigotine, Other drugs (Lithium, Pindolol, Tryptophan), Anticonvulsants (Carbamazepine, Sodium Valproate, Lamotrigine), Antiprogestational agents (Mifepristone), Sex Hormones (Androgens, Estrogens, Progesterone), Thyroid medications (triiodothyronine, Amisulpride, Phenytoin), Modafinil, N-methyl-D aspartate. • Studies that used electroconvulsive therapy, vagal nerve stimulation, or repetitive transcranial nerve stimulation as the intervention were excluded. <p>Komparator: The interventions (either alone or in combination) may be compared with any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo 2. Same SSRI dose but different MDD population (for example, mild vs. severe MDD) 3. Same SSRI of different dose or duration 4. Other SSRI 5. Other antidepressant (from a different drug class) 6. Nonpharmacological or CAM therapies as described above 7. Adjunct therapy: combination of an augmenter plus SSRI 8. Adjunct therapy: combination of nonpharmacological or CAM therapy plus SSRI 9. Adjunct therapy: combination of augmenter and nonpharmacological or CAM therapy <p>Endpunkt: <u>Primary outcomes include the following:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adequate Response: response to treatment is defined as a minimum of 50 percent change relative to baseline using a standardized instrument.^{3,62} 2. Remission: remission is defined as being free or nearly free of symptoms. It is typically established by achieving a threshold score using a standardized instrument.
--	---

	<p>3. Partial and Nonresponse: partial response refers to a change in baseline score from 25 to 49 percent. Nonresponse is defined as less than 25 percent change relative to baseline.</p> <p>4. Speed of Response.</p> <p>5. Relapse: relapse is defined as a return of symptoms satisfying the full syndrome criteria for an episode which occurs following a period of remission but before recovery. Relapse is the point at which recurrent symptoms are severe enough that the clinician determines an intervention is warranted. Relapse is related but distinct from the term recurrence. Recurrence is defined as the return of the disease after its apparent cessation (symptoms return after a period of remission).</p> <p>Secondary outcomes include the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Quality of life • 2. Adherence • 3. Return to work • 4. Global change as measured by global assessment scales • 5. External service utilization <p>Suchzeitraum: 1980 to April 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 studies and 27 guidelines were eligible.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>First Question: Among adults and adolescents with major depressive disorder, dysthymia, and subsyndromal depression, who are started on an SSRI and who are compliant with treatment but fail to improve either fully, partially, or have no response, what is the benefit (efficacy or effectiveness) of monotherapy and combined therapy?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forty-one studies included adults and three studies included adolescents; all included subjects with major depressive disorder except for one with adult dysthymia and subsyndromal patients alone. <p>Monotherapy Versus Monotherapies in Adults: Twelve studies (n=2,611) compared monotherapy interventions relative to other monotherapies. The interventions were a minimum of 4 weeks duration and three of the studies involved dose escalation of sertraline, venlafaxine, or paroxetine. The remaining eight studies evaluated head-to-head comparison following switching from: (1) citalopram to venlafaxine, bupropion, sertraline, or cognitive behavior therapy (CBT); (2) paroxetine to venlafaxine; (3) fluoxetine to olanzapine or mianserin; or, (4) from an SSRI to duloxetine (tapering methods).</p> <ul style="list-style-type: none"> • The findings suggest that there is no certainty of any advantage between different monotherapies (pharmacological or nonpharmacological) for either response to treatment or remission. The exception was a single study that showed that lower-dose sertraline had some small improvement in response, and that the frequency of adverse events decreased at the higher dose; this particular study also suggests that the differences may have been related to the longer trial duration as subjects were randomized after failure to respond to the lower dose. There is limited evidence to establish with certainty that a dose escalation or a switch to another antidepressant (SSRI or non-SSRI) is equivalent or superior to any comparator treatment in patients with inadequate response to an initial SSRI; our limited pool of studies would suggest that these monotherapies are equivalent in their treatment effects. <p>Monotherapies Versus Combined Treatment in Adults: Total of 33 studies (49 publications) evaluated the efficacy and effectiveness of monotherapy relative to combined therapies. All but one study employed a randomized controlled trial (RCT) design, and all studies included a pharmacological intervention for at least one treatment arm. The</p>

	<p>majority of studies employed a study design that had the comparator arm receive ongoing treatment with an SSRI to which the subjects had not had an adequate response by the start of the study; fewer studies employed a design in which patients were switched to a new treatment in at least one study arm. Four studies had one treatment arm that evaluated a combination therapy that included the non-SSRI antidepressants clomipramine, bupropion, or desipramine. Twenty-six of 33 studies evaluated combination therapies that included augmenting agents. From these, only five augmenting agents were evaluated in two or more studies; these included atypical antipsychotics (olanzapine and risperidone), lithium, buspirone, mianserin, and pindolol. Five studies evaluated the use of nonpharmacological interventions including CBT, dialectical behavior therapy, interpersonal therapy, and exercise.</p> <ul style="list-style-type: none"> The majority of studies showed no certainty of any difference for any monotherapy treatment, relative to the comparator combined therapy, for the outcomes of response and remission. The exception was with the atypical antipsychotics (olanzapine, risperidone, aripiprazole, quetiapine) used as augmenting agents, which showed small differences favoring the combination therapy. Overall, there is limited supportive evidence for any single augmenting drug or for switching to a different antidepressant (monotherapy) relative to adding another treatment (pharmacological or nonpharmacological). <p>Combined Therapies Versus Combined Therapies in Adults: There were six studies (n=832) for which there were treatment arms that compared combination therapies with each other. All but one study were RCTs. In addition to SSRIs, added therapies included lithium, desipramine, buspirone, bupropion, citalopram, clomipramine, or CBT.</p> <ul style="list-style-type: none"> There was no certainty of a difference between any combination therapy, including a dose escalation, for the added augmenting agent. <p>Second question: What are the harms of each of the monotherapies or combined therapies among these adults and adolescents? How do the harms compare across different interventions?:</p> <ul style="list-style-type: none"> Harms for interventions used for both adults and adolescents with MDD who had failed to respond to an SSRI were predominately derived from RCTs that evaluated treatment strategies in this population. No observational studies met the eligibility criteria. A clear trend for harms was difficult to specify across the differing interventions in adults. In general, the majority of harms reported were consistent with those associated with antidepressant use and were likely mild to moderate in nature. <p>4. Fazit der Autoren: <i>There is low strength of evidence evaluating relative differences for any monotherapy or combination therapy approach. All but 2 of 44 studies showed no relative differences in response and remission rates. Two studies with limited sample sizes and using risperidone as an augmenting agent showed benefit with combined therapy. The majority of studies were not designed to assess superiority of the strategies. Inconsistency and lack of clarity for clinical actions were noted when comparing CPGs.</i></p>
<p>Papakostas et al. 2008: Treatment of SSRI-Resistant Depression: A Meta-Analysis Comparing Within-Versus Across-Class Switches</p>	<p>1. Fragestellung: Meta-analysis of studies comparing two switch strategies.</p> <p>2. Methodik Population: Patients with SSRI-resistant Depression Intervention: Switching to an SSRI (Sertraline, one citalopram, and one Paroxetine) vs. a non-SSRI (three venlafaxine, one mirtazapine, one bupropion) antidepressant</p> <p>Endpunkt:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary endpoint:</u> Remission rates • <u>Secondary endpoints:</u> Response rates, rate of discontinuation due to intolerance <p>Suchzeitraum: Six search strategies were employed to help identify studies for inclusion in the meta-analysis. Kein Suchzeitraum angegeben. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 studies (N=1496 patients)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients randomized to switch to a non-SSRI antidepressant (bupropion, mirtazapine, venlafaxine) were more likely to experience remission than patients who were switched to a second SSRI (citalopram, paroxetine, sertraline). The pooled risk ratio for remission was 1.29 (95% confidence interval [CI]: 1.07–1.56; p=0.007). • There was no difference in response rates between the two treatment groups (RR: 1.059, 95% CI: 0.9 –1.23, p=0.49). • There was a non-significant trend in the rates of discontinuation due to intolerance favoring the within-class switch strategy (RR: 1.23, 95% CI: 0.95–1.59; p=0.101). The rate of discontinuation due to intolerance was 17.7% for the non-SSRI agents and 11.5% for the SSRIs. • Because three of the five comparisons utilized venlafaxine as the non-SSRI, the meta-analysis was repeated examining only those three studies. Patients switched to venlafaxine were more likely to experience remission than patients switched to an SSRI (p=0.03). The RR for remission was 1.31 (95% CI: 1.02–1.67). There was no difference in the rate of discontinuation due to intolerance between the two treatment groups (RR: 1.03; 95% CI: .71–1.50; p=0.85). <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>These results suggest a modest yet statistically significant advantage in remission rates when switching patients with SSRI-resistant depression to a non-SSRI rather than an SSRI antidepressant. With the number needed to treat (NNT) statistic as one indicator of clinical significance, nearly 22 SSRI non responders would need to be switched to a non-SSRI rather than a second SSRI antidepressant to obtain one additional remitter. This difference falls well below the mark of NNT 10 suggested by the United Kingdom's National Institute of Clinical Excellence but nonetheless might be of public health relevance given the large number of SSRI-resistant patients switched to an SSRI versus a non-SSRI antidepressant.</i></p>
<p>Gaynes (AHRQ), 2011: Nonpharmacologic Interventions for Treatment-Resistant Depression in Adults.</p>	<p>1. Fragestellung: Comparison of the efficacy, effectiveness, and harms of nonpharmacologic interventions for TRD in adults.</p> <p><u>Research questions addressed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1a: For adults with treatment-resistant depression (TRD, defined as two or more failed adequate trials of a biologic intervention), do nonpharmacologic interventions such as electroconvulsive therapy (ECT), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), vagus nerve stimulation (VNS), or demonstrated effective psychotherapy (e.g., cognitive therapy [CBT or IPT]) differ in efficacy or effectiveness in treating acute-phase depressive symptoms (e.g., response and remission), whether as a single treatment or part of a combination treatment? • 1b: How do these nonpharmacologic treatments compare with pharmacological treatments in efficacy or effectiveness in treating acute-phase depressive symptoms after two or more failed adequate trials? • 2: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in their efficacy or effectiveness for maintaining response or remission (e.g., preventing relapse or recurrence), whether as a single treatment or part of a combination treatment? • 3: Do nonpharmacologic interventions (single or combination) differ in their efficacy or effectiveness for treating TRD as a function of particular

	<p>symptom subtypes (e.g., catatonic [frozen or hyper] or psychotic symptoms)?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4a: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in cognitive functioning? • 4b: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in specific adverse events? • 4c: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in withdrawals due to adverse events? • 4d: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in adherence (as measured by overall withdrawal) • 5: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in harms for selected populations? • 6: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in regard to other health-related outcomes (e.g., quality of life)? <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with treatment-resistant depression (TRD), defined as two or more failed adequate trials of a biologic intervention.</p> <p>Intervention/Komparator: Nonpharmacologic somatic treatments and nonsomatic psychotherapy treatments (ECT, rTMS, VNS, and psychotherapy (e.g., cognitive therapy, such as cognitive behavioral therapy [CBT or IPT])). <u>Or</u> nonpharmacologic treatments vs. pharmacological treatments</p> <p>Endpunkt: changes in depressive severity, rates of response, and rates of remission, health-related outcomes (QoL), Adverse events</p> <p>Suchzeitraum: 1980 to November 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 79 good-, fair-, or poorquality that represent 64 studies. Of these studies, there were 17 head-to-head RCTs (19 articles): 7 studies (9 articles) were head-to-head RCTs of a nonpharmacologic intervention versus a nonpharmacologic intervention; 3 were head-to-head RCTs of a nonpharmacologic intervention versus a pharmacologic one; and 7 were head-to-head studies of a pharmacologic versus pharmacologic intervention. Further, there were 38 additional RCTs (50 articles) that were sham- or placebo-controlled, and 2 observational studies (2 articles). The review presents evidence that allows comparison of the four nonpharmacologic treatments of interest (ECT, rTMS, VNS, and psychotherapy).</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>1a: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in efficacy or effectiveness in treating acute-phase depressive symptoms (e.g., response and remission), whether as a single treatment or part of a combination treatment?</u></p>
--	--

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence*	Findings†
ECT vs. rTMS	Change in depressive severity	42	Low	1 fair trial: both ECT and rTMS improved severity but did not differ significantly.
ECT vs. rTMS	Response rate	42	Low	1 fair trial: ECT and rTMS did not differ significantly.
ECT vs. rTMS	Remission rate	42	Low	1 fair trial: ECT and rTMS did not differ significantly.
ECT plus rTMS vs. ECT	Change in depressive severity	22	Low	1 fair trial: both ECT and ECT plus rTMS improved symptom severity but did not differ significantly.
ECT plus rTMS vs. ECT	Response rate	0	NA	No eligible studies identified. ‡
ECT plus rTMS vs. ECT	Remission rate	22	Low	1 fair trial: ECT and ECT plus rTMS did not differ significantly.
ECT vs. sham	Change in depressive severity	0	NA	No eligible studies identified. ‡
ECT vs. sham	Response rate	0	NA	No eligible studies identified. ‡
ECT vs. sham	Remission rate	0	NA	No eligible studies identified. ‡
rTMS vs. sham	Change in depressive severity	497	High	7 trials (3 good, 4 fair): rTMS had a significantly greater decrease in depressive severity than sham. 4 fair trials: rTMS had nonsignificantly greater decrease in depressive severity than sham. 2 fair trials: rTMS had greater decrease than sham but significance NR. 1 fair trial: rTMS did not significantly differ from sham.
rTMS vs. sham	Response rate	471	High	4 trials (3 good, 1 fair): rTMS had a significantly higher response rate than sham. 1 fair trial: rTMS had a nonsignificantly higher response rate than sham. 6 fair trials: rTMS had a higher response rate than sham, but significance NR. 1 fair trial: rTMS did not clearly differ from sham but significance NR.
rTMS vs. sham	Remission rate	223	Moderate	3 trials (2 good, 1 fair): rTMS had a significantly greater remission rate than sham. 1 fair trial: rTMS had a greater remission rate than sham but significance NR.
VNS vs. sham	Change in depressive severity	235	Low	1 good trial: VNS and sham did not differ significantly.
VNS vs. sham	Response rate	235	Low	1 good trial: VNS and sham did not differ significantly.
Psychotherapy vs. control	Change in depressive severity	0	NA	No eligible studies identified. ‡
Psychotherapy vs. control	Response rate	0	NA	No eligible studies identified. ‡
Psychotherapy vs. control	Remission rate	0	NA	No eligible studies identified. ‡

ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; NR = not reported; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; VNS = vagus nerve stimulation; vs. = versus

*Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.

†Good and fair designations relate to quality ratings for each study.

‡At least one Tier 2 or Tier 3 study addressed this comparison.

1b: How do these nonpharmacologic treatments compare with pharmacological treatments (only 1 study with paroxetine) in efficacy or effectiveness in treating acute-phase depressive symptoms after two or more failed adequate trials?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence [‡]	Findings [†]
ECT vs. pharmacotherapy	Change in depressive severity	39	Low	1 fair trial: ECT had significantly greater improvement in symptom severity than pharmacotherapy.
ECT vs. pharmacotherapy	Response rate	39	Low	1 fair trial: ECT had significantly greater rates than pharmacotherapy.
Psychotherapy vs. pharmacotherapy	Change in depressive severity	0	NA	No eligible studies identified. [‡]
Psychotherapy vs. pharmacotherapy	Response rate	0	NA	No eligible studies identified. [‡]
Psychotherapy vs. pharmacotherapy	Remission rate	0	NA	No eligible studies identified. [‡]

ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; vs. = versus
[†]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.
[‡]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.
[‡]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

2: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in their efficacy or effectiveness for maintaining response or remission (e.g., preventing relapse or recurrence), whether as a single treatment or part of a combination treatment?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence [‡]	Findings [†]
ECT vs. rTMS	Maintenance of remission	0	NA	No eligible studies identified. [‡]
rTMS vs. sham	Maintenance of remission	68	Insufficient	3 fair trials; no significant differences in maintenance of remission; however, sizes in two of the studies and the pre-co-intervention in the third study make difficult to interpret.
CBT vs. usual care	Maintenance of remission	0	NA	No eligible studies identified. [‡]

CBT = cognitive behavioral therapy; ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; vs = versus
[†]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.
[‡]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.
[‡]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

3. Do nonpharmacologic interventions (single or combination) differ in their efficacy or effectiveness for treating TRD as a function of particular symptom subtypes (e.g., catatonic [frozen or hyper] or psychotic symptoms)?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence [‡]	Findings [†]
ECT vs. rTMS	Change in depressive severity	0	NA	No eligible studies identified.

ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; vs. = versus
[†]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.
[‡]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.
[‡]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

4a: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in cognitive functioning?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence	Findings [†]
ECT vs. rTMS	Cognitive functioning	72	Insufficient	1 fair trial and 1 fair cohort study: Some suggests no difference between treatments whereas some evidence suggests ECT deleterious impact on cognitive function compared with rTMS (1 study: significant 1-week recall; both studies: nonsignificant all other measures).
ECT vs. ECT + rTMS	Cognitive functioning	22	Insufficient	1 fair trial: no significant differences in a measure on memory problems.
rTMS vs. sham	Cognitive functioning	161	Insufficient	4 trials (1 good, 3 fair): Some evidence no difference between rTMS and sham, some evidence suggests that rTMS imp cognitive functioning compared to sham (2 trials: significant differences in memory fluency; all other findings nonsignificant significance not reported).

ECT = electroconvulsive therapy; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; vs. = versus
[†]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.
[‡]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.

4b: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in specific adverse events?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence	Findings [†]
ECT vs. rTMS	Adverse events	0	NA	No eligible studies identified. [‡]
ECT vs. ECT + rTMS	Adverse events	22	Low	1 fair trial: no significant differences in specific adverse events
rTMS vs. sham	Adverse events	68	Low	1 good trial: rTMS resulted in significant scalp pain at the stimulation site than sham
VNS vs. sham	Adverse events	235	Low	1 fair trial: Some differences in specific events reported (P = NR)

ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; VNS = vagus nerve stimulation; vs. = versus
[†]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.
[‡]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.
[§]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

4c: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in withdrawals due to adverse events?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence	Findings [†]
ECT vs. rTMS	Withdrawals	30	Low	1 fair cohort study: no difference in withdrawals between ECT and rTMS groups (P = NR)
ECT vs. sham	Withdrawals	0	NA	No eligible studies identified. [‡]
rTMS vs. sham	Withdrawals	337	Insufficient	7 trials (1 good, 6 fair): trials showed mixed results about withdrawals attributed to adverse events
VNS vs. sham	Withdrawals	235	Low	1 good trial: VNS had greater withdrawals attributed to adverse events than sham (significance NR).
CBT vs. usual care	Withdrawals	0	NA	No eligible studies identified. [‡]

CBT = cognitive behavioral therapy; ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; NR = not reported; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; VNS = vagus nerve stimulation; vs. = versus
[†]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review text.
[‡]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.
[§]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

4d: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in adherence (as measured by overall withdrawal)?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence [‡]	Findings [†]
ECT vs. rTMS	Overall withdrawals	72	Low	1 fair trial and 1 fair cohort study: studies showed more withdrawals in the ECT group compared to rTMS ($P = NR$).
ECT vs. sham	Overall withdrawals	0	NA	No eligible studies identified. [‡]
rTMS vs. sham	Overall withdrawals	325	Insufficient	8 fair trials: trials showed mixed results; 4 studies showed more withdrawals in the rTMS group.
CBT vs. usual care	Overall withdrawals	0	NA	No eligible studies identified. [‡]

CBT = cognitive behavioral therapy; ECT = electroconvulsive therapy; NA = not applicable; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; vs. = versus

[‡]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review.

[†]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.

[‡]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

5: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in harms for selected populations?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence [‡]	Findings [†]
rTMS vs. sham	Changes in depressive severity	34	Low	1 fair trial: rTMS produced better outcomes than sham in young adult population (ages 18-30).
rTMS vs. sham	Changes in depressive severity	20	Low	1 fair trial: rTMS produced better outcomes than sham in older adults with post-stroke depression.
rTMS vs. sham	Response	34	Low	1 fair trial: rTMS produces better response than sham in young adult population (ages 18-30).
rTMS vs. sham	Response	20	Low	1 fair trial: no difference between rTMS and sham for older adults with post-stroke depression.
rTMS vs. sham	Remission	20	Low	1 fair trial: no difference between rTMS and sham in older adults with post-stroke depression.

rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; vs. = versus

[‡]Strength of evidence is based on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Review.

[†]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.

[‡]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

6: For adults with TRD, do nonpharmacologic interventions differ in regard to other health-related outcomes (e.g., quality of life)?

Comparison	Outcome	Number of Subjects	Strength of Evidence [‡]	Findings [†]
ECT vs. ECT + rTMS	Health-related outcomes	22	Low	1 fair trial: There were no differences between groups in improvements in daily functioning.
rTMS vs. sham	Health-related outcomes	60	Low	1 fair trial: low rTMS had significantly greater improvement in health status and daily functioning than sham, but the relationship approached statistical significance when comparing high rTMS to sham.
VNS vs. sham	Health-related outcomes	214	Low	1 fair trial: VNS and sham groups did not differ significantly in daily functioning.
CBT/DBT vs. control	Health-related outcomes	0	NA	No eligible studies identified. [‡]

CBT = cognitive behavioral therapy; DBT = dialectical behavioral therapy; NA = not applicable; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; VNS = vagus nerve stimulation; vs. = versus

[‡]Strength of evidence is based on the on guidance provided in the AHRQ Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews; see text.

[†]Good and fair designations relate to quality ratings for each study.

[‡]At least one Tier 2 and/or Tier 3 study addressed this comparison.

4. Fazit der Autoren: *Our review suggests that comparative clinical research on nonpharmacologic interventions in a TRD population is in its infancy, and many clinical questions about efficacy and effectiveness remain unanswered. Interpretation of the data is substantially hindered by varying definitions of TRD and the paucity of relevant studies. The greatest volume of evidence is for ECT and rTMS; however, even for the few comparisons of treatments that are supported by some evidence, the strength of evidence is low for comparative benefits. Specifically, there was low strength of evidence that ECT and rTMS did*

	<p><i>not produce different clinical outcomes in TRD, and low strength of evidence that ECT produced better outcomes than pharmacotherapy. No trials directly compared the likelihood of maintaining remission for nonpharmacologic interventions. The few trials addressing adverse events, subpopulations, subtypes, and health-related outcomes provided low or insufficient evidence of differences between nonpharmacologic interventions. The most urgent next steps for research are to apply a consistent definition of TRD, to conduct more head-to-head clinical trials comparing nonpharmacologic interventions to one another and to pharmacologic treatments, and to carefully delineate the number of adequate treatment failures in the current episode.</i></p>
<p>Ruhe et al. 2006 (per Handsuche): Switching Antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review.</p>	<p>1. <u>Fragestellung:</u> To systematically review the evidence for switching pharmacotherapy after a first SSRI.</p> <p>2. <u>Methodik</u> Population: Patients with major depressive disorder with insufficient response to SSRIs. (<i>Note:</i> at least 50% of participants used SSRIs previously in the current depressive disorder.)</p> <p>Intervention/Komparator: Different switching strategies (e.g. second SSRI, TCAs, novel-dual-acting agents, agents affecting dopaminergic and/or noradrenergic neurotransmission)</p> <p>Endpunkt: Response rates, remission rates, drop out rates due to side effects</p> <p>Suchzeitraum: bis Februar 2005</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 studies.</p> <p>3. <u>Ergebnisdarstellung:</u> <u>Second SSRI (based on 7 open studies):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Response rates of switching in SSRI nonresponders varied between 46% and 58% in 3 uncontrolled studies of variable methodological quality. The response rate was lower (42%) in a fourth study with a heterogeneous group of inpatients. However, response rates to a second SSRI varied between 56% and 72% when patients were intolerant to the first SSRI (4 studies). • Dropout rates due to side effects were between 5% and 21% in studies with initial nonresponders and between 0% and 10 % in SSRI-intolerant samples (LoE: C). • In the SSRI arms or 3 RCTs, response rates varied between 26.7% and 71.1%, while remission rates were between 17.6% and 52.1%. • Dropout rates due to side effects varied between 4.8% and 21%. (LoE: A2-B). • In summary, the data from the open studies and 1 of the RCTs suggest, that after 1 SSRI, nonresponders and, notably, also SSRI intolerant patients can benefit from a switch to a second SSRI with response rates of approximately 50% and 70%, respectively. However, the results in 2 RCTs indicated much less advantageous response and remission rates for a second SSRI (26.7%-29% and 17.6%, respectively). <p><u>TCAs and Mianserin (2 RCTs and 4 open studies with a switch to a TCA were identified):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • For the switch to a TCA, response rates of approximately 16.5% to 48.5% were found. Lower response rates were observed in studies that included more treatment-resistant patients. <p>Mirtazapine, Nefazodone, or Venlafaxine (novel dual-acting agents) (13</p>

	<p><u>studies identified; four studies were RCTs (methodological quality varied):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In the open studies, mirtazapine, nefazodone, and venlafaxine showed response rates between 17% and 86%, with decreased response rates at increased levels of treatment resistance (LoE: C). • Dropout rates due to adverse effects varied between 5.5% and 11% for venlafaxine and between 20.8% and 25.7% for mirtazapine and the rate was 38.5% in 1 study with nefazodone (LoE: A2, C). • A meta-analysis of the 3 RCTs that compared switching to venlafaxine versus SSRIs was performed, although the differences in duration of follow-up introduced some heterogeneity. The weighted difference in remission rates was 8% (4-11%) in favor of venlafaxine and for response was 6% (1-10%). • Omission of the methodological poorer study of a study by Baldomero et al. increased the difference in remission rates (10%; 95%KI: 3-16%), but decreased the difference in response rates (4%; 95%KI: -3;12%). The dropout rate due to side effects was only reported in 2 Studies (WD: 1%; 95%KI: -5;7%), with more dropout for venlafaxine. • In summary, heterogeneous studies considering switching to mirtazapine, nefazodone, and venlafaxine showed response rates of approx. 28%-50% in subjects without obvious TRD, while in subjects with increased levels of TRD, response percentages dropped (investigated for venlafaxine and mirtazapine). Pooling of results showed a modest and clinically equivocally advantageous increased remission rate for venlafaxine over SSRIs. <p><u>Bupropion and Reboxetine (agents especially affecting dopaminergic and/or noradrenergic neurotransmission) (1 RCT and 2 small open studies were identified):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Switching from Fluoxetine was investigated, with reported response rates of 34.6% for bupropion and 45.3% for reboxetine. For bupropion, specified dropout rates were not reported in 1 study. The side effect-related dropout rate was 10.3% in subjects with sexual dysfunction while taking fluoxetine. For reboxetine, the dropout rate due to side effects was 13.3% (LoE: C). • In summary, switching to bupropion or reboxetine was scarcely studied but was a possible option with response rates of 26-1% to 34.6% and 45.4%, respectively. The remission rate of switching to bupropion was not different compared with venlafaxine or sertraline. <p><u>Reversible inhibitor of monoamine-oxidase A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No studies identified <p><u>Monoamine-oxidase A inhibitor (2 RCTs and 1 unblinded, randomized, crossover study identified):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • One study found, tranylcypromine to be more efficacious than nomifensine; in their studies, the response rates for tranylcypromine were 42.9% and 45.5%. All patients previously received at least fluvoxamine and oxaprotiline. Fifty-eight percent to 62% had side effects affecting their blood pressure levels (LoE: B). • The Star*D level IV study included patients who had not been in remission after citalopram treatment (level: I); who received venlafaxine, bupropion, sertraline, or citalopram augmentation with buspirone or bupropion (level: II); and who additionally received nortriptyline or mirtazapine (level: III). These patients were randomized between tranylcypromine and a combination of venlafaxine with mirtazapine. Of the included patients, 32.1% were intolerant of the level III medication. Remission rates were low for tranylcypromine (6.9%) and the combination treatment (13.7%). Response rates were also not significantly different: 12.1% vs. 23.5% for tranylcypromine and
--	---

	<p>venlafaxine with mirtazapine, respectively. Dropout rates due to side effects were higher for tranylcypromine: 41.4% vs. 21.6% for venlafaxine with mirtazapine.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>After a first SSRI, any switch within or between classes of antidepressants appears legitimate (second SSRI, novel-dual-acting antidepressants, selective norepinephrine or noradrenergic/dopaminergic agents, or tricyclic antidepressant or mianserin). No unequivocal evidence is available to prove an advantage of a between-class switch. More guidance by randomized empirical studies is needed. Clinical implications and methodological considerations for future studies are discussed.</i></p> <p>5. Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> Well-designed switch studies are scarce (predominately open, uncontrolled studies) Only few studies that clearly described the inclusion of prospectively determined SSRI nonresponders (risk of recall bias when retrospectively determined). Small sample sizes (N<40)
<p>Crossley et al. 2007 (per Handsuche): Accerleration and Augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung: Determine the efficacy of lithium in acceleration and in augmenting clinical response in patients with depression.</p> <p>2. Methodik Population: Subjects with unipolar or bipolar disorder. Intervention: Antidepressant plus lithium Komparator: Antidepressant plus placebo Endpunkt: changes in depression scales' ratings at 1 to 2 weeks after treatment, number of patients responding to treatment Suchzeitraum: 1966-2006 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 studies</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>Note: For accelerating meta-analysis, studies had to include only subjects without previous appropriate treatment for the depressive episode. For the augmentation meta-analysis, studies had to include patients not responding to conventional antidepressants.</i> Lithium Acceleration Meta-Analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 studies considered for analysis. Normalized depressive scores: No difference between Lithium and the control arm (SMD: -0.43; 95%KI: -0.93; 0.07; p=0.09; I²=53%). <p>Lithium Augmentation Meta-Analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 studies considered for analysis. There was a stat. significant effect in favor of lithium versus placebo (OR: 3.11; 95%KI: 1.80-5.37; p<0.0001; I²=24.4%) <p>4. Fazit der Autoren: <i>There is firm evidence for lithium as an effective augmentation strategy but only modest evidence for lithium to accerlerate response to antidepressants in patients with depressive disorder.</i></p> <p>5. Hinweis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Auch Patienten mit einer bipolaren Störung berücksichtigt.
<p>Trivedi et al. 2010: Examination of the Utility of Psychotherapy for Patients with Treatment Resistant Depression: A Systematic Review. <i>Siehe auch: Trivedi et al. 2009: Evidence</i></p>	<p>1. Fragestellung: To examine the utility of psychotherapy in managing treatment resistant depression.</p> <p>2. Methodik Population: Adult (>18 years) patients with treatment resistant depression. Patients were considered treatment resistant if they reported partial or no remission following treatment with an adequate antidepressant dose for ≥6weeks. Intervention/Komparator: psychotherapy modalities: cognitive therapy, interpersonal therapy, or behavior therapy</p>

<p>Synthesis for <i>Determining the Efficacy of Psychotherapy for Treatment Resistant Depression.</i></p>	<p>Endpunkt: HAM-D, BDI and QIDS-SR scores Suchzeitraum: Sources were searched from database inception to 07 September 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 articles evaluating 7 unique treatment comparisons were included. A total of 592 patients were evaluated.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <i>Note: Because of considerable heterogeneity in study designs, a summary estimate of effect was not calculated. Instead, studies were critically analyzed and a qualitative synthesis was conducted.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychotherapy was examined as an augmentation to antidepressants in five studies. Psychotherapy was examined as substitution treatment in two studies. • Compared to active management, two good quality trials showed similar benefit from augmenting antidepressants with psychotherapy • One fair quality and one poor quality trial showed benefit from psychotherapy augmentation • One good and one poor trial found similar benefit from substituting psychotherapy for antidepressants. • One fair quality trial showed lithium augmentation to be more beneficial than psychotherapy.
	<p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>Review demonstrates the utility of psychotherapy in managing treatment resistant depression. However, evidence is sparse and results are mixed. Given that quality trials are lacking, rigorous clinical trials are recommended to guide practice. In the interim, primary care providers should consider psychotherapy when treating patients with treatment resistant depression.</i></p>
	<p>5. <u>Hinweise:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Few RCTs exist that adequately address the question of treatment resistant depression. • Most studies appeared to be underpowered to detect moderately large treatment effects. • There was significant heterogeneity in the definition of treatment resistant depression as well as the measures used to determine MDD.
<p>Papakostas et al. 2007 (per Handsuche): Augmentation of Antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung: To examine the efficacy and overall tolerability of augmentation of standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder.</p> <p>2. Methodik Population: Patients with treatment-resistant major depressive disorder. Intervention: Adjunctive treatment of standard antidepressants with an atypical antipsychotic agent (Risperidon, Olanzapine, Quetiapine, Ziprasidone and Aripiprazole) Komparator: Adjunctive treatment of standard antidepressants with placebo Endpunkt: Remission, response rates Suchzeitraum: Keine Angabe Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 studies with N(total): 1500 outpatients.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation of standard antidepressants with typical antipsychotic agents resulted in greater remission and response rates than adjunctive placebo treatment in TRD (RR for remission: 1.75; 95%KI: 1.36-2.24; p<0,0001 / RR for response: 1.35; 95%CI: 1.13-1.63; p=0.001). • Pooled remission and response rates for the 2 treatment groups were 47.4% vs. 22.3% and 57.2% vs. 35.4%, respectively. • No difference in overall discontinuation rate (RR: 1.18; 95%KI: 0.93-

	<p>1.49) or the rate of discontinuation due to inefficacy (RR: 0.66; 95%CI: 0.39-1.13).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stat. significant difference in favour of placebo between the 2 treatment groups regarding the rate of discontinuation due to adverse events (RR: 3.38; 95%CI: 1.98-5.76; p<0.0001). <p>4. <u>Fazit der Autoren:</u> <i>These results support the utility of augmenting standard antidepressants with atypical antipsychotic agents for treatment-resistant major depressive disorder. An obvious limitation of this work is the absence of data focusing on the use of aripiprazole and ziprasidone. Future shot-as well as long-term studies comparing the efficacy, safety and tolerability of this versus other adjunctive strategies are warranted.</i></p> <p>5. <u>Hinweis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No studies for aripiprazole and ziprasidone (not relevant; no licence in Germany) • Different definitions in studies for remission
<p>Edwards et al. 2013: Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation</p>	<p>1. Fragestellung: To estimate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant therapy with either lithium or an AAP drug in the management of people with treatment-resistant unipolar depression, defined as failure to respond to two or more antidepressant drugs in their current episode of depression.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with treatment-resistant depression (TRD) are those with major depressive disorder that has not responded adequately to treatment.</p> <p>Intervention: SRI (defined as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine or sertraline), plus an AAP drug (also known as second-generation antipsychotic, and defined as amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone or ziprasidone).</p> <p>Komparator: SRI (defined as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine or sertraline), plus lithium (lithium carbonate or lithium citrate or lithium).</p> <p>Subgroup analyses</p> <p>The a priori subgroup analyses deemed to be most important were as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - different durations of depression (i.e. time since first onset of current episode of depression) - class of previous antidepressants (e.g. SSRI or tricyclic antidepressant) - sex (i.e. male and female) - age (i.e. those < 75 years and those ≥ 75 years) - people with different severities of depression (i.e. based on trial entry HAMD score13). <p>Endpunkte: response (measured by a reduction of at least 50% in HAMD13 or MADRS14 score); remission (using individual trial definitions); mean change from baseline MADRS14 score; quality of life (QoL) as reported using a validated QoL rating scale25 [e.g. Short Form questionnaire-36 items (SF-36)]; adverse events (total number of events, and the individual adverse events deemed most burdensome to patients); withdrawals (all cause) as a surrogate outcome for adherence to medication; relapse rate; mortality; cost-effectiveness.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Databases searched were Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, MEDLINE, PsycINFO and NHS Economic Evaluation Database (NHS</p>

	<p>EED). All databases were searched from inception to August 2011. Additional data were obtained from manufacturers.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 RCTs were identified in the review of clinical effectiveness literature; 10 considered SSRI + AAP compared with SSRI + placebo/no treatment, one considered SSRI + AAP compared with SSRI + lithium and one considered SSRI + lithium compared with SSRI + placebo. Six of the 10 SSRI + AAP trials were included in the primary analysis; the remaining four RCTs were included in a class-based sensitivity analysis. Of the trials considering lithium augmentation as a comparator, only one was included in the primary analysis. All six trials considering augmentation with an AAP included in the primary analysis evaluated fluoxetine (SSRI) + olanzapine (AAP). Furthermore, the lithium trial included in the primary analysis used fluoxetine as the background SSRI in both the comparator group and lithium augmentation group.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <p>Results for SSRI plus atypical antipsychotic vs. SSRI alone (pairwise comparison)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Five RCTs reported response based on the MADRS and the remaining RCT used the HAMD Scale. The results of the meta-analysis demonstrated a statistically significant benefit for fluoxetine + olanzapine over fluoxetine alone (OR: 1.48; 95% CI 1.13 to 1.94) with a moderate level of statistical heterogeneity ($I^2 = 53\%$; $p = 0.07$). • Five RCTs reported the outcome of remission. Meta-analysis demonstrated a statistically significant increase in remissions in patients treated with olanzapine + fluoxetine compared with fluoxetine alone (OR: 1.77; 95% CI 1.27 to 2.47) with no statistical heterogeneity ($I^2=0\%$; $p = 0.75$). • Data on relapse rates were not available for analysis. • Four RCTs reported least square mean difference (MD) from baseline in MADRS score at study end point. Meta-analysis resulted in a statistically significant MD of - 2.04 (95% CI: - 3.25 to - 0.82) in favour of fluoxetine + olanzapine. However, there was a high level of heterogeneity that was statistically significant ($I^2 = 73\%$; $p = 0.01$). • Meta-analysis of five trials found that olanzapine augmentation therapy was associated with a non-statistically significant increase in discontinuations (OR: 1.25; 95% CI: 0.91 to 1.71) with no statistical heterogeneity ($I^2=0\%$; $p = 0.51$). <p>SSRI plus lithium vs. SSRI plus placebo response (pairwise comparison)</p> <ul style="list-style-type: none"> • The single trial comparing fluoxetine + lithium with fluoxetine alone used two definitions of response, one prespecified primary analysis and one post hoc analysis. Results of the primary and post hoc analyses for response data indicated a non-significant trend in favour of lithium augmentation compared with SSRI alone (OR: 1.48; 95% CI 0.37 to 5.95 and OR: 3.85; 95% CI 0.80 to 18.62, respectively). • Data on remission or relapse rates were not available. <p>Mixed-treatment comparison: SSRI plus atypical antipsychotic vs. SSRI plus lithium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seven RCTs were included in the MTC: six for SSRI + AAP compared with SSRI alone and one RCT for SSRI + lithium compared with SSRI alone. Two separate analyses for the outcome of response were conducted because the trial informing the comparison with lithium reported response using two criteria. Analyses of response using the lithium primary analysis and the lithium post hoc analysis data showed a non-significant trend in favour of treatment with lithium (OR 1.29; 95% credible interval (CrI) 0.11 to 5.32 and OR 4.15; 95% CrI 0.25 to 20.34,
--	---

	<p>respectively).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Five trials were included in the analysis for mean change in MADRS (four RCTs were AAPs and one was a lithium RCT). The random-effects model resulted in a weighted MD of - 1.47 (95% CrI - 9.10 to 6.41) for the mean change in MADRS score from baseline for fluoxetine + lithium compared with fluoxetine + olanzapine, which suggests a statistically non-significant trend in favour of lithium augmentation. However, the wide 95% CrI indicates a high level of uncertainty in this estimate of treatment effect and so the results should be interpreted with caution. • Six trials reported data on all-cause withdrawals. The fixed-effects model results suggested a statistically non-significant trend in favour of augmentation with lithium (OR 0.74; 95% CrI 0.10 to 2.66) compared with augmenting with AAP. • Various sensitivity analyses were carried out, including analyses assuming class effects of SSRIs and AAPs, analysis of RCTs in which patients had experienced two or more failures to antidepressants in their current episode, and analysis of RCTs reporting response based on MADRS score. Results of most sensitivity analysis were consistent with the results of the primary analysis. However, the result of the sensitivity analysis assuming a class effect for SSRIs and AAPs for the outcome of mean change in MADRS differed from the primary analysis, identifying a statistically non-significant trend in favour of treatment with SSRI + AAP (MD: 1.27; 95% CrI - 1.88 to 4.68). <p><u>Qualität der zugrundeliegenden Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • All 12 of the included RCTs were assessed for quality using the Cochrane risk-of-bias tool. • In the overall assessments for each study, as well as the majority of the assessments for the individual outcomes of interest, all of the trials were rated as unclear risk of bias. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: <i>The results of this review support the conclusion that augmentation of SSRIs with lithium or AAP is likely to be beneficial in people with TRD, defined as a failure to respond to two or more antidepressants in the current episode of depression. However, based on the limited number of RCTs identified, the clinical evaluation suggests there is no statistically significant difference between the two augmentation strategies. There is a general paucity of trial data available in patients with TRD for SSRI + lithium and SSRI + AAP.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The major weakness of this analysis is the lack of head-to-head data on the effectiveness of the comparison of SSRI + AAP with SSRI + lithium in patients with TRD.
<p>Carvalho, 2014: The Integrative Management of Treatment-Resistant Depression: A comprehensive Review and Perspectives.</p> <p><i>Siehe auch: Wright et al. 2013:</i> Augmentation with Atypical Antipsychotics for Depression: A Review of Evidence-Based Support from the</p>	<p>1. Fragestellung: The review summarizes the available evidence for various pharmacological approaches to TRD.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patientes with treatment-resistant depression (TRD)</p> <p>Intervention/Komparator: Different switching therapies (Changing to an SNRI versus Another SSRI; Switching to Bupropion; Switching to Mirtazapine; Combination strategies such as Mirtazapine and/or Mianserin plus Newer-Generation Antidepressants; SSRI plus Bupropion; Augmentation Strategies such as Lithium)</p> <p>Endpunkt: Siehe Ergebnisteil</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The MEDLINE/PubMed, EMBASE and ClinicalTrials.gov electronic databases were searched from inception to October 1, 2013, for randomized controlled trials (RCT), relevant open-label trials, meta-analyses and ongoing trials of</p>

Medical Literature.	<p>pharmacological and psychotherapeutic approaches to TRD.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Siehe Ergebnisteil</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Changing to an SNRI vs. another SSRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previous meta-analyses have consistently reported that venlafaxine is a somewhat more effective antidepressant than the SSRIs as a class. • More recently, 3 other SNRIs – milnacipran, duloxetine and desvenlafaxine – have also been made available. Some trials have compared switching to an SNRI with intraclass switches. • The first study was an RCT of 122 inpatients or day hospital patients who had 2 unsuccessful antidepressant trials in their current affective episode. After 4 weeks of either paroxetine or venlafaxine, the venlafaxine group demonstrated a remission rate of 37% compared with the remission rate of 18% in the paroxetine group ($p = 0.01$). • The second double-blind study followed 406 patients who failed to respond to ongoing SSRI treatment. Unlike the prior trial, this study demonstrated no advantage of venlafaxine XR with regard to the primary outcome measure, in this case the HDRS-21. • In the large-scale ARGOS trial, 3,097 people who were unsuccessfully treated with an SSRI were randomized to venlafaxine XR or another newer-generation antidepressant (most commonly an SSRI or mirtazapine). After 24 weeks, HDRS-17 remission rates were higher in the venlafaxine XR group (59.3%) than in the other group (51.5%). This relatively small clinical effect was nonetheless statistically significant. • In the STAR * D level 2 trial, sertraline, venlafaxine XR and bupropion sustained release were compared as second-step switching therapies among 727 participants who had unsatisfactory clinical results or intolerance to a citalopram trial. The results for the 3 groups did not significantly differ at the study endpoint. • Romera et al. studied a sample of 281 MDD patients who failed to achieve a reduction of at least 30% in depressive symptoms following a 4-week escitalopram (10 mg/day) trial. This sample had significant pain symptoms at baseline (>30 mm overall pain score on the visual analog scale). These participants were randomized to duloxetine 60–120 mg/day (early switch) or continued on escitalopram 10 mg/day (conventional switch) with nonresponders at week 8 switched to duloxetine. These two switching protocols did not differ regarding remission rates or time to achieve either response or remission after 16 weeks. However, an early switch to duloxetine resulted in lower pain scores and higher functional improvement by the study endpoint. <p>Switching to Bupropion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • There are no methodologically sound studies to support this strategy. • The use of bupropion, a dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, as a switching strategy for SSRI-resistant depression was investigated in the STAR * D trial discussed previously, which does not favor this agent over another SSRI or venlafaxine. <p>Switching to Mirtazapine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • One large RCT compared the efficacy of switching to mirtazapine with switching to a second SSRI in SSRI nonresponders. In this trial, 250 patients who had not responded to an SSRI other than sertraline were randomized to receive either sertraline or mirtazapine and followed up for 8 weeks. At the endpoint, the remission rates were 38% for mirtazapine and 28% for sertraline. Even if this difference did not reach statistical significance, the mirtazapine group experienced a significantly faster response and remission. • As one of the comparators of the ARGOS trial, mirtazapine was compared with a second SSRI as well as with venlafaxine XR as a second agent following SSRI failure. In this trial, the venlafaxine group had higher response and remission rates at the study endpoint. The
---------------------	---

	<p>response and remission rates for the SSRI and mirtazapine groups appeared similar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The use of mirtazapine was compared with the use of nortriptyline following antidepressant failure in the STAR * D trial, although for participants with more significant TRD. Of the 235 participants entering this step of the trial, 12.3% of the mirtazapine group reached • remission, compared with 19.8% of the nortriptyline group; this difference again did not reach statistical significance. While the use of mirtazapine as a second-step agent for TRD is therefore understudied, the available evidence indicates that this agent may hold promise for effective remission after SSRI failure. <p><u>Combination Strategies</u></p> <p>Mirtazapine and/or Mianserin plus Newer-Generation Antidepressants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The efficacy of the mianserin combination for TRD has been investigated in at least 2 RCTs. Ferreri et al. randomized a sample of 104 patients who had not responded to a 6-week fluoxetine (20 mg/day) trial to one of the following arms: fluoxetine 20 mg plus mianserin 60 mg; fluoxetine 20 mg plus placebo; or mianserin 60 mg plus placebo. The remission rates were: 44% for the combination, 36% for the mianserin-plus-placebo group and 18% for the fluoxetine-plus-placebo group. The number needed to treat (NNT) for the combination was 4 patients for 1 remission beyond what would be expected for fluoxetine alone. • A more recent RCT has shown that adding mianserin to sertraline nonresponders offered no advantage over adding placebo. However, the initial trial of sertraline monotherapy was brief and a dose increment of sertraline was carried out 2 weeks prior to randomization, thereby confounding the interpretation of the results. • Carpenter et al. randomized 26 subjects who had not got an SSRI to receive either mirtazapine augmentation (30 mg/day) or placebo. After 4 weeks, subjects who received adjunctive mirtazapine showed significantly higher HDRS remission rates (45.5 vs. 13.3%); these data translate to an NNT of 3 for remission, but the small sample size limits the generalizability of the findings. • A total of 109 patients who had not responded to 3 sequential treatment trials in the STAR * D trial were randomly assigned to treatment with either a mirtazapineplus- venlafaxine combination or the MAOI tranylcypromine, as mentioned previously. Neither treatment was particularly efficacious, with final remission rates of 7 and 14% for the tranylcypromine and antidepressant combination groups, respectively. Nevertheless, the combination strategy was associated with significantly lower attrition secondary to side effects. <p>SSRI plus Bupropion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • When compared with TCA, important advantages include: (1) bupropion has a more favorable side effect and tolerability profile than TCA, and (2) bupropion may help counteract the adverse effects of SSRI on sexual function. Two open-label active-comparator trials have been published, and when considered together, these studies provide only limited support for the strong clinical enthusiasm for this combination. <p><u>Augmentation Strategies</u></p> <p>Lithium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The first reported trial of lithium augmentation by de Montigny et al. described its efficacy in combination with TCA. • Metaanalysis by Crossley and Bauer: The efficacy of lithium as an augmenting agent was confirmed, with an overall odds ratio for response of 3.1 (1.8–5.4) favoring lithium; pooling the results, the NNT to achieve a response was 4.
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • More recently, Nierenberg et al. performed an RCT of lithium augmentation of nortriptyline in a sample of TRD participants who had failed to respond to several previous antidepressant trials. There were no significant differences between lithium and placebo augmentation by the end of the trial. No RCT has been published since the completion of this meta-analysis. • In the STAR * D trial, 142 patients who had failed to respond to 2 sequential antidepressant trials were randomized to either lithium or T 3 augmentation. In that trial, only 15.9% of the lithium-treated patients remitted, compared with 24.7% of the patients treated with T 3 augmentation. <p>4. Fazit der Autoren: <i>The success of switching to a different antidepressant following a first-line agent is supported by evidence, but there is limited evidence for effective combination strategies. Lithium and T 3 augmentation of TCA have the strongest evidence base for successful treatment of TRD. The use of augmentation of newer-generation antidepressants with atypical antipsychotics is supported by a growing evidence base. Current evidence supports CT as an effective strategy for TRD. There is a need for additional large-scale RCT of TRD. The development of new antidepressants targeting novel pathways opens a promising perspective for the management of TRD.</i></p>
<p>Maneeton et al. 2013: Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized– controlled trials comparison with venlafaxine.</p>	<p>1. Fragestellung: The purpose of this meta-analysis was to determine the efficacy, acceptability, and tolerability of bupropion and venlafaxine therapies for adults with major depressive disorder.</p> <p>2. Methodik Population: Adults with major depressive disorder (MDD) Intervention/Komparator: Bupropion and Venlafaxin Endpunkt: (1) severity of depression; (2) response rate; (3) remission rate; (4) overall discontinuation rate; or (5) discontinuation rate due to adverse events. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The searches of MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, and Cochrane Controlled Trials Register were conducted in February 2013. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A total of 1,117 participants in three RCTs were included</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • The pooled mean changed scores of the bupropion-treated group were comparable to those of the venlafaxine-treated group with standardized mean differences of 0.05 (-0.16 to 0.26). • The overall response and remission rates were similar with the RRs of 0.92 (0.79–1.08) and 0.97 (0.75–1.24), respectively. • The pooled overall discontinuation rate and discontinuation rate due to adverse events were not different between groups with the RRs of 1.00 (0.80–1.26) and 0.69 (0.44–1.10), respectively. <p><u>Qualität der zugrundeliegenden Studien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Based on the Cochrane’s bias assessment, risks of bias were assessed. Any study with two risks or more was excluded. → Since all trials had the low-risk of biases, all their data were analyzed. <p>4. Fazit der Autoren: <i>According to the findings provided from these three RCTs, bupropion XL was as effective as venlafaxine XR for adult MDD patients. The equivalent dropout rate due to adverse events indicates the comparable tolerability of both active agents. Based on the overall discontinuation rates, which took into account both the efficacious benefit and risk from adverse events, these agents appeared to have comparable acceptability. Based on the CSFQ scores, a trend indicated</i></p>

	<p><i>that bupropion is less likely to cause treatment-emergent sexual dysfunction. However, these outcomes should be considered as initial findings. Further well-defined clinical trials in this field should be conducted to confirm these findings. Additionally, further systemic reviews of bupropion in the treatment of MDD compared with other antidepressants, including SSRIs, may be useful.</i></p> <p>5. Anmerkungen durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Small number of RCTs included in the meta-analysis
<p>Badley und Lenox-Smith, 2013: Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of metaanalyses and large randomised pragmatic trials.</p>	<p>1. Fragestellung: This review aims to examine the evidence of including noradrenaline reuptake inhibition with serotonin reuptake inhibition with respect to increasing efficacy in the treatment of depression</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with depression</p> <p>Intervention: Second-generation SNRI antidepressants (duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran and venlafaxine)</p> <p>Komparator: SSRIs (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline)</p> <p>Endpunkt: Remission rates, response rates and mean differences in rating scale score, since remission is the primary goal of antidepressant treatment (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010), the review states to focus on the remission outcomes.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Ovid, Medline, Embase and PsychInfo were searched for meta-analyses comparing second-generation SNRI antidepressants (duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran and venlafaxine) to SSRIs (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline) in the treatment of depression. Kein Suchzeitraum angegeben.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Fifteen meta-analyses of RCT summary data were included and seven meta-analyses of individual patient data.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Venlafaxine compared to pooled SSRIs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxine was consistently found to be superior in remission rates compared to pooled SSRIs with OR for remission ranging from 1.12–1.43. • Venlafaxine was found to be statistically significantly superior in remission rates to pooled SSRIs across all depression levels examined with the greatest OR of 1.55 (95% CI 1.10–2.18) being in those with the highest severity of baseline symptoms (HDRS17≥30). <p><i>Venlafaxine compared to individual SSRIs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein: Fluoxetine was the most common comparator SSRI • The patient-level meta-analysis found a 6.6% remission advantage for venlafaxine resulting in a NNT of 16 and ORs for remission ranged from 1.16–1.42. Only the effect found in the analysis of published trials (14 RCTs) was not statistically significant but that was borderline (OR 1.16; 95% CI 0.99–1.34). • Paroxetine was the next most studied comparator SSRI. The patient-level analysis found a 4.6% remission advantage for venlafaxine that bordered on statistical significance (95% CI –0.04–0.097) and ORs for remission ranged from 1.23–1.49 but not all were statistically significant. • Remission rates compared to sertraline were generally in favour of venlafaxine but not statistically significantly so. • No significant difference was found in remission rates between

	<p>venlafaxine and fluvoxamine from the meta-analysis of two RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORs for remission favoured escitalopram over venlafaxine (two RCTs or 483 patients) and venlafaxine over citalopram (two RCTs or 539 patients), but neither difference was statistically significant. <p><i>Duloxetine compared to pooled SSRIs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A remission rate in favour of duloxetine was found OR 1.1\geq1 (95% CI 0.91–1.34) from the analysis of summary data from nine RCTs but this was not statistically significant. The two patient-level meta-analyses found significantly greater remission rates with duloxetine compared to pooled SSRIs only in patients with moderate to severe depression. <p><i>Duloxetine compared to individual SSRIs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxetine was the most studied comparator SSRI. An OR for failure to remit of 1.02 was found which was not statistically significantly different between treatments. • Compared to fluoxetine, the OR for failure to remission from two RCTs was in favour of duloxetine (OR 0.64; 95% CI 0.35–1.17) but was not statistically significantly different. • ORs for remission favoured escitalopram over duloxetine in data from three RCTs but were not statistically significantly different. <p><i>Pooled SNRIs versus pooled SSRIs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • One meta-analysis of RCT summary data compared pooled SNRIs with pooled SSRIs using data from 15 fully published RCTs. Five RCTs compared duloxetine to SSRIs and 10 compared venlafaxine to SSRIs. Fluoxetine was the comparator SSRI in five RCTs, paroxetine in four, escitalopram in three and sertraline in three. ORs for remission and remission rates were significantly greater with the SNRIs than SSRIs <p><i>Escitalopram vs pooled SNRIs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • One meta-analysis of individual patient data (N=132) compared pooled SNRIs (duloxetine and venlafaxine) to escitalopram in patients who had failed to respond to a previous antidepressant. Escitalopram was associated with greater remission rates than SNRIs. • One meta-analysis of individual patient data compared SMD in HDRS17 change using data from five RCTs including 1598 patients comparing escitalopram to pooled SNRIs (duloxetine and venlafaxine). A small advantage for escitalopram was found that was not statistically significantly different. <p>4. Fazit der Autoren: <i>There is sufficient current evidence that demonstrates an increase in efficacy, when noradrenaline reuptake is added to serotonin (5-HT) reuptake, to suggest that patients with severe depression or those who have failed to reach remission with a SSRI may benefit from treatment with a SNRI.</i></p>
<p>Lopes et al. 2013: Antidepressant combination for major depression in incomplete responders—a systematic review.</p>	<p>1. Fragestellung: The objective of this study was to perform a systematic review and meta-analysis of studies that assessed the effect of antidepressant combination for major depression inpatients with incomplete response to an initial antidepressant</p> <p>2. Methodik Population: Participants were adult out- or inpatients (aged 18–65 years) with major depressive disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or International Classification of Diseases (ICD) criteria.</p> <p>Intervention: Combination of antidepressants</p> <p>Komparator: Single antidepressant</p> <p>Endpunkt: Remission, response, safety</p>

	<p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Studies were retrieved from PubMed (1966–February, 2012), Cochrane Library (–February, 2012), Embase (1980–February, 2012), PsycINFO (1980–February, 2012), Lilacs (1982–February, 2012), clinical trials registry, thesis database (www.capes.gov.br), and secondary references.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Fünf Studien mit N=483 Patienten</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis was not performed due to the small number of studies, the inconsistency in the direction of effect and the possible instability of effect size. • Only two small trials reported benefits of adding a second antidepressant to the initial antidepressant. • Dropouts due to side effects were not reported in three studies. • Only limited kinds of combination, involving mianserin, mirtazapine and desipramine were studied. Some properties of the first two drugs such as the anxiolytic, sedative, and orexigenic effects can mimic depression improvement. <p><u>Qualität der Studien:</u> One study was considered to have a low risk of bias and the other four an unknown risk. The risk was considered unknown because of the absence of an adequate description of sequence generation and/or allocation concealment. All studies had low risk of performance, attrition, and detection bias. Three studies evaluated antidepressants (mirtazapine and mianserin) developed by the same pharmaceutical industry. The side effects of these agents, e.g. sedation could interfere with blinding in a placebo-controlled study. In addition, the 5HT₂ and 5HT₃ antagonism of mianserin and mirtazapine could neutralize the adverse events related to fluoxetine or other SSRIs such as nausea, loss of appetite, insomnia and sexual dysfunction. In the Fava trials, the anticholinergic effect of desipramine could also interfere with blinding.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>The practice of using a combination of antidepressants for major depression in incomplete responders is not warranted by the literature</i></p>
<p>Tuner et al. 2014: A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: A European perspective.</p>	<p>1. Fragestellung: This meta-analysis reviewed all published peer-reviewed evidence for the efficacy of EU-licensed therapies in patients with MDD and an inadequate response to antidepressant monotherapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with major depressive disorder (MDD) with an inadequate response to antidepressants</p> <p>Intervention: Antidepressant</p> <p>Komparator: Placebo, other antidepressant</p> <p>Endpunkt: Response, remission</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): A protocol was written for this meta-analysis prior to the initiation of the literature search which was conducted in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Excerpt a Medica Database (EMBASE), and the Index Medicus database (MEDLINE). The search was restricted to English-language papers and abstracts, and all searching was completed in November 2011 with no restriction on date of publication.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 papers were found to report RCTs of EU-licensed add-on treatments for patients with MDD with an inadequate response to their index antidepressant</p>

	<p>treatment; seven of these trials reported response and remission in such a way that allowed quantitative analysis.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Allgemein:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Two trials compared add-on lithium with placebo, one trial compared add-on mianserin with placebo, one trial compared add-on mirtazapine with placebo, two trials compared add-on extended release (XR) quetiapine fumarate with placebo, and one trial compared add-on SAMe with placebo • None of the types of add-on treatment (lithium, atypical antipsychotic, antidepressant, or SAMe) were assessed in more than three trials in this systematic review. <p><u>Adjusted indirect comparison results</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The results of the adjusted indirect comparisons between classes of add-on intervention (i.e. antidepressant, lithium, atypical antipsychotic, and SAMe) indicated that there was an equal likelihood of achieving response or remission with add-on quetiapine XR (150 mg or 300 mg) versus an antidepressant, lithium, or SAMe, or with an add-on antidepressant versus lithium or SAMe. However, when compared with add-on lithium, patients treated with add-on SAMe were significantly more likely to achieve response. <p>4. Fazit der Autoren: <i>There is clearly a requirement for further high-quality research regarding the use of add-on treatment in patients with MDD and an inadequate response to antidepressant therapy.</i></p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • low overall number of selected studies, and those trials that were included had small patient populations (n values ranged from 26–73) (apart from the two quetiapine XR studies and the mianserin study). • high degree of heterogeneity in the studies of antidepressant combinations, which led to uncertainty concerning the robustness of the pooled results • studies included in this meta-analysis also varied widely in terms of their duration, had differing response and remission criteria, and also had different levels of MDD severity at baseline.
<p>Kriston et al. 2014: Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network metaanalysis.</p>	<p>1. Fragestellung: To synthesize the available evidence on the relative efficacy and acceptability of specific treatments for persistent depressive disorder.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with persistent depressive disorder</p> <p>Intervention/Komparator: Acute pharmacological, psychotherapeutic, and combined interventions with each other or placebo</p> <p>Endpunkt: Proportion of patients who responded to (efficacy) or dropped out from (acceptability) the allocated treatment.</p> <p><u>Hinweis:</u> Data synthesis was performed with network meta-analysis</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Databases were searched up to January 2013 for RCTs. A primary search was performed in 2010 and an update in 2013.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): A network of 45 trials that tested 28 drugs included data from 5,806 and 5,348 patients concerning efficacy and acceptability, respectively. A second network of 15 trials that tested five psychotherapeutic and five combined interventions included data from 2,657 and 2,719 patients concerning efficacy and acceptability, respectively.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Among sufficiently tested treatments, fluoxetine (OR: 2.94), paroxetine

	<p>(3.79), sertraline (4.47), moclobemide (6.98), imipramine (4.53), ritanserin (2.35), amisulpride (5.63), and acetyl-L-carnitine (5.67) were significantly more effective than placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pairwise comparisons showed advantages of moclobemide (2.38) and amisulpride (1.92) over fluoxetine. • Sertraline (0.57) and amisulpride (0.53) showed a lower dropout rate than imipramine. • Interpersonal psychotherapy with medication outperformed medication alone in chronic major depression but not in dysthymia. • Evidence on cognitive behavioral analysis system of psychotherapy plus medication was partly inconclusive. • Interpersonal psychotherapy was less effective than medication (0.48) and cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (0.45). Several other treatments were tested in single studies. <p><u>Qualität der Studien:</u> Overall risk of bias was rated as low for 12 studies, as unclear for 31 studies, and 13 studies were judged to be prone to a high risk of bias. Most studies used an adequate blinding (42 of 56), addressed incomplete data adequately (38 of 56), and were free of selective outcome reporting (43 of 56) and other risk of bias (41 of 56); yet only 10 studies reported an adequate concealment of allocation and only 19 studies reported an adequate generation of the allocation sequence.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>Several evidence-based acute pharmacological, psychotherapeutic, and combined treatments for persistent depressive disorder are available with significant differences between them.</i></p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limited number of studies
<p>Wang et al. 2013: Comparative efficacies of fluoxetine and paroxetine in major depression across varying acute-phase treatment periods: A meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung: A meta-analysis to ascertain the efficacy of fluoxetine versus paroxetine for depression by varying acute-phase treatment periods.</p> <p>2. Methodik Population: Patients with depression Intervention/Komparator: fluoxetine vs. paroxetine Endpunkt: response rate, dropout rate Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed, CCTR, Web of Science, Embase, CBM-disc, and CNKI were searched up to March 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 studies were included with N= 3,110 patients. Three treatment period subgroups were created: 6, 8/10, and 12 weeks.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the 6-week subgroup, paroxetine was more efficacious than fluoxetine (OR: 0.74; P < 0.05). In the 8/10-week subgroup, two drugs displayed comparative efficacy (OR, 0.85; P > 0.05). • In the 12-week subgroup, fluoxetine was more efficacious than paroxetine (OR: 1.25; P < 0.05). • There were no significant differences in acceptability. • Significant heterogeneity and potential publication bias did not exist. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Patients' economic conditions, individual preference, and side effects of fluoxetine and paroxetine can be obstacles of successful treatment. Inappropriate acute-phase treatment, such as inadequate treatment periods, may result in pseudoresistance. Clinicians should take these information into consideration when prescribe fluoxetine or paroxetine for patients. Our results can aid</i></p>

	<p><i>clinicians in making an optimal treatment plan to increase odds of response.</i></p> <p>5. Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Most of the selected RCTs in this meta-analysis did not report adequate information about blinded outcome assessment.
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 04.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	7070
#2	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	4922
#3	MeSH descriptor: [Mood Disorders] explode all trees	8629
#4	depressive or depressed or depression or dysthymi*:ti (Word variations have been searched)	15815
#5	unipolar and disorder*:ti (Word variations have been searched)	24
#6	affective and disorder*:ti (Word variations have been searched)	410
#7	mood and disorder*:ti (Word variations have been searched)	245
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 from 2009 to 2014	5806

Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effect und Health Technology Assessment Database) am 04.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	1626
#2	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT]	3735
#3	depressive or depressed or depression or dysthymi*:ti (Word variations have been searched)	15815
#4	affective disorder*:ti	958
#5	mood disorder*:ti	1098
#6	unipolar disorder*:ti	120
#7	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees	4744
#8	serotonin and inhibitor*:ti (Word variations have been searched)	506
#9	#1 or #2	5283
#10	#3 or #4 or #5 or #6	17287
#11	(antidepressive* or antidepressant* or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap*):ti	6010
#12	#7 or #8 or #11	9975
#13	#10 and #12	3497
#14	#9 or #13 from 2009 to 2014	1446
#15	bipolar:ti	2102
#16	(children or adolescen* or pediatric* or teen* or juvenile*):ti	39595
#17	#14 not #15	1372
#18	#17 not #16	1320

MEDLINE (PubMed) am 04.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "depressive disorder/drug therapy"[MeSH Major Topic]	13329
#2	Search "depression/drug therapy"[MeSH Major Topic]	6208
#3	Search (((depression[Title]) OR depressive[Title]) OR depressed[Title]) OR dysthymi*[Title]	94530
#4	Search affective disorder*[Title]	4290

#5	Search mood disorder*[Title]	2267
#6	Search unipolar disorder*[Title]	26
#7	Search (((((((((((treatment*[Title]) OR therapy[Title]) OR therapies[Title]) OR therapeutic[Title]) OR antidepressive*[Title]) OR antidepressant*[Title]) OR monotherap*[Title]) OR polytherap*[Title]) OR pharmacotherap*[Title]) OR effect*[Title]) OR efficacy[Title]) OR treating[Title]) OR treated[Title]) OR treat*[Title]	3034716
#8	Search (serotonin[Title]) AND inhibitor*[Title]	2826
#9	Search (#3 OR #4 OR #5 OR #6)	100752
#10	Search (#7 OR #8)	3036285
#11	Search (#9 AND #10)	24322
#12	Search medline[sb]	21002350
#13	Search (#11 NOT #12)	2522
#14	Search (#1 OR #2)	19319
#15	Search (#13 OR #14)	21841
#16	Search (((children[Title]) OR adolescen*[Title]) OR pediatric*[Title]) OR teen*[Title]) OR juvenile*[Title]	579349
#17	Search (#15 NOT #16)	21137
#18	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))	167678
#19	Search (#17 AND #18)	934
#20	Search (#15 NOT #16) Filters: Meta-Analysis	429
#21	Search (#19 OR #20)	1047
#22	Search (comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type]	1062277
#23	Search (#21 NOT #22)	1027
#24	Search "Cochrane Database Syst Rev"[Journal]	9816
#25	Search (#23 NOT #24)	979
#26	Search (#23 NOT #24) Filters: published in the last 5 years	453

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 04.03.2014

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#23	Search "depressive disorder"[MeSH Terms]	78078
#24	Search "depression"[MeSH Terms]	72608
#27	Search "Mood Disorders"[Mesh:NoExp]	10404
#28	Search (((depressive[Title]) OR depressed[Title]) OR depression[Title]) OR dysthymi*[Title]	94530
#29	Search (unipolar[Title]) AND disorder*[Title]	378

#30	Search (affective[Title]) AND disorder*[Title]	4786
#31	Search (mood[Title]) AND disorder*[Title]	3213
#32	Search ((((((#23) OR #24) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31	180973
#33	Search guideline*[Title]	48594
#34	Search (#32) AND #33	516
#35	Search ((((((#23) OR #24) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31 Filters: Practice Guideline	152
#36	Search ((((((#23) OR #24) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31 Filters: Practice Guideline; Guideline	164
#37	Search (#34) OR #36	600
#38	Search (#34) OR #36 Filters: published in the last 5 years	187

Literatur:

American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA), 2010.

Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010; 127 (1-3): 19-30.

Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259 (3): 172-85.

Bradley AJ, Lenox-Smith AJ. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol* 2013; 27 (8): 740-58.

Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (2): CD006722.

Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The Integrative Management of Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review and Perspectives. *Psychother Psychosom* 2014; 83 (2): 70-88.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9665): 746-58.

Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H, Churchill R, Nakagawa A, Barbui C. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (11): 1732-42.

Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD006534.

Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (10): CD006533.

Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD006532.

Cipriani A, Brambilla P, Furukawa TA, Geddes J, Gregis M, Hotopf M, Malvini L, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): CD004185.

Cipriani A, La FT, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (4): CD006117.

Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (6): 935-40.

de Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27 (1): 8-16.

Deutsche Gesellschaft fuer Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: Unipolare Depression. Version 1.3. Januar 2012. AWMF Leitlinienregisternummer nvl-005. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2012-01.pdf, Zugriff am 13.05.2013

Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, Trevor N. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013; 17 (54): 1-190.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van NM, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med 2011; 155 (11): 772-85.

Gaynes BN, Lux LJ, Lloyd SW, Hansen RA, Gartlehner G, Keener P, Brode S, Evans TS, Jonas D, Crotty K, Viswanathan M, Lohr KN. Nonpharmacologic Interventions for Treatment-Resistant Depression in Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I (OTC-Übersicht). Vom 28. Mai 2009. Berlin: GBA, 2009.

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III- Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Reboxetin. Vom 16. September 2010. Berlin: GBA, 2010.

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage IX- Festbetragsgruppenbildung Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 nach §35 Absatz 1 SGB V. Vom 14. April 2011. Berlin: GBA, 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage IX- Festbetragsgruppenbildung Venlafaxin, Gruppe 1, in Stufe 1 nach §35 Absatz 1 SGB V. Vom 23. Juni 2011. Berlin: GBA, 2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung und Anlage X - Aktualisierung von Vergleichsgrößen Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach §35 Absatz 1 SGB V. Vom 17. Februar 2011. Berlin: GBA, 2011.

Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies Simon JC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (12): CD008851.

Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (3): CD004186.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bupropion, mirtazapine, and reboxetine in the treatment of depression. Auftrag: A05-20C. Version 1.1. Stand: 30.05.2011. Köln: IQWiG, 2011. https://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_1-1_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf, Zugriff am 10.03.2014

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse zum Thema "Depression". Köln: IQWiG, 2009. https://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Leitliniensynopse_zum_Thema_Depression_.pdf, Zugriff am 11.03.2014

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Auftrag: A05-20A. Version 1.1. Stand: 18.08.2010. Köln: IQWiG, 2010. https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen_V1-1.pdf, Zugriff am 10.03.2014

Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28 (1): 12-9.

Kriston L, von Wolff A, Westphal A, Holzel LP, Harter M. Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety* 2014.

Lopes RF, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders: a systematic review. *J Affect Disord* 2013; 144 (1-2): 1-6.

Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35 (2): 177-88.

Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (7): CD004185.

Malhi GS, Adams D, Porter R, Wignall A, Lampe L, O'Connor N, Paton M, Newton LA, Walter G, Taylor A, Berk M, Mulder RT. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009; (439): 8-26.

Maneeton N, Maneeton B, Eurviriyankul K, Srisurapanont M. Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1053-62.

Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14 (2): 261-8.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. London: NICE, 2009.

New Zealand Guidelines Group (NZGG). Identification of Common Mental Disorders and Management of Depression in Primary Care. An Evidence-based Best Practice Guideline. New Zealand Guidelines Group: Wellington, 2008.

Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (3): CD006114.

Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (6): 826-31.

Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (7): 699-704.

Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One* 2012; 7 (8): e42003.

Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (12): 1836-55.

Santaguida PL, Macqueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012.

Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 1-12.

Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW, Jr., Baker D. Evidence Synthesis for Determining the Efficacy of Psychotherapy for Treatment Resistant Depression [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US), 2009.

Trivedi RB, Nieuwsma JA, Williams JW. Examination of the utility of psychotherapy for patients with treatment resistant depression: a systematic review (Structured abstract). *J Gen Intern Med* 2011; 26 (6): 643-50.

Trkulja V. Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Croat Med J* 2010; 51 (1): 61-73.

Turner P, Kantaria R, Young AH. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: A European perspective. *J Psychopharmacol* 2014; 28 (2): 85-98.

van den Broek WW, Mulder PG, van Os E, Birkenhager TK, Pluijms E, Bruijn JA. Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2009; 23 (6): 708-13.

von Wolff A, Holzel LP, Westphal A, Harter M, Kriston L. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013; 144 (1-2): 7-15.

Wang Y, Yu L, Xie J, Chen J, Wei Q. Comparative efficacies of fluoxetine and paroxetine in major depression across varying acute-phase treatment periods: A meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry* 2013.

Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (12): CD006528.

Working Group on the Management of Major Depression in Adults (Spanish SHN). Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Adults. Madrid: National Plan for the SHN of the MHCA Agencia de Avaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2008 Clinical Practice Guidelines in the Spanish SHN: avalía-t N° 2006/06.

Wright BM, Eiland EH, Lorenz R. Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy* 2013; 33 (3): 344-59.

Anlage 1: Zusammenfassende Ergebnisse der LL-Recherche zur Therapie der Depression

Kernaussage ↓	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie							
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG	
Pharmakotherapie – Antidepressiva allgemein (KE siehe Tabelle 12)										
Jede Behandlungsentscheidung sollte die Symptomatik, psychosoziale Einflussfaktoren, Komorbiditäten, Vorgeschichte und Patientenpräferenzen einbeziehen.	↑ -	- ⊕	☑	-	-	-	✓	-	-	✓
Leichte Depression Zur Primärbehandlung einer leichten Depression werden Antidepressiva nicht empfohlen.	-	⊕	-	-	-	-	-	✓	-	-
Zur Primärbehandlung einer leichten Depression kann eine alleinige Psychotherapie bzw. die Durchführung psychosozialer Maßnahmen versucht werden.	-	⊕	-	☑	-	-	☑	-	-	✓
Mittelschwere Depression Bei mittelschwerer Depression werden Antidepressiva oder Psychotherapie empfohlen (abhängig von Vorgeschichte, Kontraindikationen, Präferenzen, u. a.).	⊕-↑↑ -	- ↑	-	☑	-	-	✓	-	-	✓
Bei mittelschwerer Depression sollte routinemäßig vor einer psychologischen Intervention eine Therapie mit Antidepressiva angeboten werden.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-	-
Schwere / mittelschwere Depression mit unzureichendem Behandlungserfolg Bei schwerer bzw. mittelschwerer Depression sollte ein kombinierter Einsatz von Antidepressiva und Psychotherapie erwogen werden.	⊕-↑↑ -	- ↑	-	-	-	-	✓	-	-	✓
Immer zu beachten sind Kontraindikationen, potenzielle Interaktionen und Nebenwirkungen der Medikamente sowie Begleiterkrankungen. Ein regelhaftes aktives Monitoring und Case-Management sind wichtig.	- ⊕-↑	⊕ ⊕-↑	☑	☑	✓	-	☑	✓	-	✓
Der Patient muss über die Bedeutung einer regelmäßigen Einnahme und mögliche Auswirkungen eines Therapieabbruchs informiert werden. Bei Therapiewechsel muss eine langsame Ausschleichen des alten und Aufdosierung des neuen Medikamentes erfolgen (Gefahr von Wechselwirkungen, Serotoninsyndrom).	-	⊕	☑	-	-	-	-	✓	-	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung										
✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.										
☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.										

Kernaussage ↓	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Pharmakotherapie – Antidepressiva allgemein (KE siehe Tabelle 12)									
Therapieresistente / Chronische Depression Patienten mit therapieresistenter bzw. chronischer Depression sollte eine Kombination von Verhaltenstherapie und Antidepressiva angeboten werden	-	↑-↑↑	-	-	-	-	☑	✓	-
Bei nur teilweisem Ansprechen auf ein Antidepressivum nach 3-4 Wochen sollte die Dosis erhöht werden. Bei Nichtansprechen / unzureichendem Ansprechen nach 4-8 Wochen: Dosiserhöhung / Wechsel des Antidepressivum, ergänzende / veränderte Psychotherapie, ggf. Überweisung an den Facharzt.	↑ -	- ⇔-↑↑	✓ ✓	- -	- -	- -	- -	- ✓	- ✓
Pharmakotherapie – selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) (KE siehe Tabelle 13)									
Zur Behandlung akuter depressiver Episoden sind SSRI als Mittel der ersten Wahl empfohlen und in der Wirksamkeit den Trizyklika (TZA) gleichwertig.	↑↑	- ↑-↑↑	- -	✓ -	✓ -	- -	☑	- ✓	- ✓
SSRI sind im Vergleich zu TZA zu bevorzugen, da sie weniger Nebenwirkungen haben und weniger Therapieabbrüche beobachtet wurden.	-	↑↑	-	☑	-	-	☑	✓	✓
Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist Sertralin das Mittel der Wahl.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-
Mittelschwere bis schwere Depression Bei Auftreten von erhöhter Agitation, Unruhe, Angstzuständen, Suizidgedanken sollte die Medikation überprüft werden (Wechsel des Antidepressivums, kurzfristige Benzodiazepin-Komedikation oder bei Wirkungslosigkeit ggf. zweites SSRI). Ein aktives und regelmäßiges Monitoring ist unerlässlich.	-	⇔	-	-	-	-	-	✓	☑
Atypische Depression Patienten mit atypischen Depressionen sollten mit SSRI behandelt werden. Bei Nichtansprechen ist eine Überweisung an einen Facharzt indiziert.	-	⇔	-	-	-	-	-	✓	☑
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung									
✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									
☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									

Kernaussage ↴	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Pharmakotherapie-Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren) (KE siehe Tabelle 14)									
Moclobemid, ein reversibler MAO-Inhibitor vom Typ A, ist gleich antidepressiv wirksam wie SSRI und TZA.	↑↑	-	-	✓	-	-	-	-	-
Bei Wechsel auf Moclobemid muss die vorherige Medikation ausgeschlichen werden.	-	↑↑	-	-	-	-	-	✓	-
Atypische Depression Phenelzin (Monitoring, Gefahr der Toxizität bei Überdosierung) sollte bei Frauen mit atypischer Depression erwogen werden, wenn sie SSRI nicht vertragen. Ein engmaschiges Monitoring (regelmäßige Blutdruckmessung) sowie Informierung des Patienten hinsichtlich potenzieller Interaktionen sollte erfolgen.	-	⊗	-	-	-	-	-	✓	-
Pharmakotherapie – nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI) / Trizyklika (TZA) (KE siehe Tabelle 15)									
TZA sind bei akuten Depressionen wirksam.	↑↑	-	-	✓	-	-	-	-	-
TZA werden bei Patienten mit melancholischer Depression empfohlen.	-	⊗	-	-	-	-	-	-	✓
Die geringere Verträglichkeit von TZA im Vergleich zu SSRI ist zu beachten (insbesondere Kardiotoxizität und Toxizität bei Überdosierung / Suizidalität, hohes Interaktionspotenzial).	-	↑	-	☑	-	-	☑	✓	-
TZA sollten nicht eingesetzt werden bei hohem Risiko für Herzrhythmusstörungen und vor Kurzem erlittenem Herzinfarkt.	-	⊗	-	-	-	-	-	✓	-
Imipramin wird von Frauen weniger gut vertragen.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung ✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. ☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									

Kernaussage ↓	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Pharmakotherapie – weitere Antidepressiva (Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren [SSNRI] u. a.¹, Kombinations-/ Augmentationstherapien (KE siehe Tabelle 16)									
Neue Antidepressiva ¹ sind ähnlich gut wirksam wie SSRI und TZA.	↑↑	-	☑	✓	-	-	-	-	-
Aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit sollten Antidepressiva der zweiten Generation ² unter Abwägung von Nebenwirkungen, Kosten und Patientenpräferenzen ausgewählt werden.	↑ -	- ↑↑	✓ ✓	-	-	-	-	-	-
Reboxetin: Überwachung ist wegen fehlender Daten zu Nebenwirkungen wichtig.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-
Mirtazapin: Sedierende Wirkung und eine mögliche Gewichtszunahme sind zu berücksichtigen.	-	↑↑	-	☑	-	-	-	✓	-
Venlafaxin: Eine höhere nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchwahrscheinlichkeit im Vergleich zu gleich wirksamen Antidepressiva ist zu beachten. Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und eine geringere Überdosierungssicherheit / höheres Suizidalitätsrisiko im Vergleich zu SSRI (insbesondere bei jungen Erwachsenen) sind zu berücksichtigen.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-
Venlafaxin sollte nicht eingesetzt werden bei hohem Risiko für Herzrhythmusstörungen, vor Kurzem erlittenem Herzinfarkt oder unkontrolliertem Bluthochdruck.	-	⊗	-	-	-	-	-	✓	-
Psychotische Depression Psychotische Patienten sollten neben Antidepressiva auch antipsychotische Medikamente einnehmen. Behandlungsdauer und Dosierung sind noch unbekannt.	-	⊗	-	-	-	-	-	✓	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung ✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. ☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. 1: Venlafaxin / Duloxetin (SSNRI); Mirtazapin / Mianserin (Alpha2-Adrenozeptor-Antagonisten); Reboxetin (Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor [SNRI]) 2: Einschließlich Bupropion, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, Nefazodon, Paroxetin, Sertralin, Trazodon, Venlafaxin.									

Kernaussage §	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie							
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG	
Pharmakotherapie – weitere Antidepressiva (Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren [SSNRI] u. a. ¹, Kombinations- / Augmentationstherapien (KE siehe Tabelle 16)										
Bei therapieresistenter Depression kann unter Beachtung der Neben- und Wechselwirkungen ein zweites Antidepressivum (auch gleiche Klasse) verordnet werden (z. B. Mianserin / Mirtazapin in Ergänzung zu einem SSRI).	☞-⊕⊕ -	- ☞	-	☑	-	-	✓	-	✓	-
Als zweites Antidepressivum eignen sich SSRI oder Mirtazapin / Mianserin, aber auch Weitere (z. B. Moclobemid, Reboxetin) oder TZA. Venlafaxin kann bei schwereren Depressionen eingesetzt werden.	-	☞	-	-	-	-	-	-	✓	☑
Bei Patienten, die auf verschiedene Antidepressiva nicht angesprochen haben, sollte eine Augmentationsbehandlung mit Lithium erwogen werden (EKG durchführen).	☞-⊕⊕ -	- ⊕	-	☑	-	-	✓	-	✓	-
Bei Kombinations- / Augmentationstherapien sollte ein engmaschiges Monitoring erfolgen (z. B. Gefahr eines Serotoninsyndroms, bei Phenelzin / Venlafaxin: Gefahr der Toxizität bei Überdosierung, bei Mianserin: Gefahr einer Agranulocytose)	-	☞	-	-	-	-	-	-	✓	-
Andere Kombinationen von Antidepressiva als die o. g. sollten vor Verschreibung mit einem Kollegen diskutiert werden.	-	☞	-	-	-	-	-	-	✓	-
Eine Kombination mit Carbamazepin, Lamotrigin, Bupropion, Pindolol, Valproat oder Schilddrüsenhormonen ist in der Routineversorgung der therapieresistenten Depression nicht zu empfehlen.	-	⊕	-	☑	-	-	-	-	✓	-
Dosulepin und Benzodiazepine werden zur Verstärkung von Antidepressiva nicht empfohlen.	-	☞	-	-	-	-	-	-	✓	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung ✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. ☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. 1: Venlafaxin / Duloxetin (SSNRI); Mirtazapin / Mianserin (Alpha2-Adrenozeptor-Antagonisten); Reboxetin (Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor [SNRI])										

Kernaussage [‡]	EVK [‡]	EMK [‡]	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Pharmakotherapie – Phytotherapeutika (KE siehe Tabelle 17)									
Leichte bis mittelschwere Depression Johanniskraut ist im Vergleich zu Placebo bei leichten bis mittelschweren Depressionen wirksam.	↑↑	-	-	✓	-	-	-	-	☑
Johanniskraut sollte wegen möglicher schwerwiegender Medikamenteninteraktionen nicht verordnet werden. Patienten sollten über potenzielle Interaktionen mit Kontrazeptiva, Antikoagulanzen und krampflösenden Medikamenten aufgeklärt werden.	-	⊕	-	☑	-	-	-	✓	-
Mittelschwere bis schwere Depression Johanniskraut ist bei mittelschwerer bis schwerer Depression nicht wirksamer als Placebo und sollte nicht verordnet werden.	⊕	-	-	✓	-	-	-	-	-
	-	⊕	-	-	-	-	-	✓	-

EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung

✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.

☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.

Kernaussage ↓	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Pharmakotherapie – Erhaltungstherapie / Rezidivprophylaxe (KE siehe Tabelle 18)									
Die Remissionserhaltung nach erfolgreicher Akuttherapie sollte mit dem eingesetzten Antidepressivum in unveränderter Dosierung über 6 Monate fortgesetzt werden (auch wenn in Kombinationstherapie mit Lithium).	☞ - ⚡ -	- ⚡ - ⚡ ⚡	✓ ✓	☑	-	-	✓	-	✓
Die Rezidivprophylaxe ist für SSRI / TZA bei unipolaren Depressionen gut belegt.	⚡ ⚡	-	-	✓	-	-	-	-	-
Eine regelmäßige Überprüfung der Therapie wird empfohlen.	-	☞ - ⚡	-	-	-	-	-	✓	✓
Für uni- und bipolare Depressionen ist die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Lithium eindeutig belegt. Lithium ist Amitriptylin überlegen.	⚡ ⚡	-	-	✓	-	-	-	-	-
Lithium sollte zur Verhinderung einer rezidivierenden Depression nicht allein gegeben werden.	-	☞	-	-	-	-	-	✓	-
Bei unzureichendem Ansprechen auf Lithium oder bei Unverträglichkeit ist Carbamazepin Mittel der (zweiten) Wahl.	⚡	-	-	✓	-	-	-	-	-
Zur Remissionsstabilisierung mit Johanniskraut kann aufgrund mangelnder Kernempfehlungen keine Kernaussage formuliert werden.	☞	-	-	✓	-	-	-	-	-
Andere Antikonvulsiva werden zur Rezidivprophylaxe nicht empfohlen.	☞	-	-	✓	-	-	-	-	-
Patienten mit wiederholten depressiven Episoden sollten 2 Jahre die antidepressive Therapie fortsetzen, und zwar in der im Rahmen der Remission bewährten Dosis.	-	⚡	☑	-	-	-	-	✓	☑
Über den Zeitrahmen von 2 Jahren hinaus sollte die Therapienotwendigkeit unter Beachtung von Alter, Komorbidität und anderer Risikofaktoren überprüft werden.	-	☞	-	-	-	-	-	✓	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung									
✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									
☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									

Kernaussage ↴	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Nichtmedikamentöse Therapie – Psychotherapie / Psychosoziale Intervention (KE siehe Tabelle 20)									
Leichte bis mittelschwere Depression Eine alleinige psychotherapeutische / psychosoziale Behandlung (unterstützende Gespräche, Selbstmanagement, Problemlösungstherapie, kognitive Verhaltenstherapie u. a.) kann bei leichter bis mittelschwerer Depression versucht werden (6-8 Sitzungen über 10-12 Wochen)	-	⊗	-	☑	-	-	☑	✓	✓
„Hilfe zur Selbsthilfe“ basierend auf der kognitiven Verhaltenstherapie wird empfohlen.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-
Mittelschwere bis schwere, chronische / therapieresistente Depression Zusätzlich zur pharmakologischen Therapie stehen evidenzbasierte psychotherapeutische / psychosoziale Interventionen zur Verfügung.	-	↑	-	☑	-	-	☑	✓	✓
Die Psychotherapie der ersten Wahl ist die kognitive Verhaltenstherapie (CBT). Gegebenenfalls kann die Interpersonelle Therapie versucht werden. (16-18 Sitzungen über 6-9 Monate)	-	↑	-	-	-	-	☑	✓	✓
Eine Kombinationstherapie mit Pharmako- und Psychotherapie sollte bei Erstdiagnose einer schweren Depression sowie bei chronischer, sehr schwerer oder therapieresistenter Depression erfolgen.	-	↑	-	☑	-	-	-	✓	✓
Eine Paartherapie sollte bei depressiven Patienten erwogen werden, die einen Lebenspartner haben und von einer Individualtherapie nicht profitiert haben.	-	↑	-	-	-	-	-	✓	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung									
✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung									
☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									

Kernaussage ↴	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Nichtmedikamentöse Therapie – Psychotherapie / Psychosoziale Intervention (KE siehe Tabelle 20)									
Eine kognitive Verhaltenstherapie sollte z. B. dann alleinig eingesetzt werden, wenn Patienten eine Behandlung mit Antidepressiva oder Behandlungsalternativen									
▪ nicht durchführen können oder wollen (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen),	-	⊕	-	-	-	-	-	✓	-
▪ andere Maßnahmen (Antidepressiva, CBT u. a.) keine angemessene Wirkung zeigen,	-	⊕	-	-	-	-	-	✓	-
▪ nicht durchführen können oder wollen, aber eine Erhaltungstherapie aufgrund eines erhöhten Rückfallrisikos notwendig erscheint.	-	⊕	-	-	-	-	-	✓	-
Die achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie (normalerweise in Gruppentherapie) sollte bei Patienten erwogen werden, die schon 3 oder mehr Depressionsepisoden durchlebt haben (Rezidivprophylaxe).	-	⊕	-	-	-	-	-	✓	-
Nichtmedikamentöse Therapie – weitere nichtmedikamentöse Interventionen (KE siehe Tabelle 20)									
Leichte Depression									
▪ Schlaf- und Angstmanagement, „Watchful Waiting“, Bewegungstherapie	⊕ -	- ⊕	- -	☑	-	-	✓ -	- ✓	☑
▪ Lichttherapie bei leichter bis mittelgradig rezidivierender Depression mit saisonalen Einflüssen	⊕-⊕ ⊕	-	-	☑	-	-	✓	-	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung ✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. ☑ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									

Kernaussage ↴	EVK ↓	EMK ↓	Leitlinie						
			ACP	AKDÄ	CPA	CTF	ICSI	NICE	NZGG
Nichtmedikamentöse Therapie – weitere Nichtmedikamentöse Interventionen (KE siehe Tabelle 20)									
Schwere Depression Elektrokrampftherapie (EKT): EKT sollte bei Patienten mit schwerer Depression nur dann erwogen werden, wenn eine schnelle und kurzfristige Besserung einer schweren Symptomatik angestrebt wird, die durch andere Behandlungsoptionen nicht erreicht werden kann / konnte oder die einen lebensbedrohlichen Zustand auslöst / ausgelöst hat. (Einschränkungen siehe KE)	-	↔	-	-	-	-	-	✓	-
EKT kann u. a. bei resistenter Depression, schwerer psychischer Beeinträchtigung, akuter Suizidalität und psychotischen Symptomen erwogen werden.	⊕	-	-	☒	-	-	✓	-	-
Chronische Depression Wenn die Depression über einen längeren Zeitraum zum Verlust der Arbeitsstelle oder zum Rückzug von anderen sozialen Aktivitäten geführt hat, sollte ein entsprechendes Rehabilitationsprogramm erwogen werden.									
	-	↔	-	-	-	-	-	✓	-
EVK: Evidenzkategorie; EMK: Empfehlungskategorie; KE: Kernempfehlung ✓ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung. ☒ Die Leitlinie unterstützt die Kernaussage im Hintergrundtext, jedoch nicht im Rahmen einer konkreten Kernempfehlung.									

Anlage 2: Hauptunterschiede in spezifischen Nebenwirkungen

Drug	Comparators	Differences in Adverse Events
Bupropion	Escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline	Lower incidence of sexual dysfunction than comparator drugs (6% vs. 16%)
Mirtazapine	Fluoxetine, paroxetine, trazodone, venlafaxine	Greater weight gain than comparator drugs (mean, 0.8–3.0 kg after 6–8 wk)
Paroxetine	Escitalopram, duloxetine, fluoxetine, mirtazapine, nefazodone, and sertraline	Higher incidence of sexual dysfunction, particularly ejaculatory dysfunction, than comparator drugs
Sertraline	Bupropion, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, venlafaxine	Higher incidence of diarrhea than comparator drugs (mean, 16% [95% CI, 13%–20%] vs. 8% [CI, 4%–13%])
Trazodone	Bupropion, fluoxetine, mirtazapine, paroxetine, venlafaxine	Higher incidence of somnolence than comparator drugs (mean, 42% [CI, 19%–64%] vs. 25% [CI, 3%–46%])
Venlafaxine	SSRIs as a class	Higher incidence of nausea and vomiting than SSRIs as a class (mean, 33% [CI, 23%–43%] vs. 22% [CI, 16%–29%])

3. Addendum des IQWiG

IQWiG-Berichte – Nr. 328

Vortioxetin
(Addendum zum Auftrag A15-16)

Addendum

Auftrag: A15-37
Version: 1.0
Stand: 24.09.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vortioxetin (Addendum zum Auftrag A15-16)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.09.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-37

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Gertrud Egger
- Sibylle Sturtz
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Vortioxetin, Depressive Störung, Nutzenbewertung

Keywords: Vortioxetine, Depressive Disorder, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten	2
2.1 Vorgelegte zusätzliche Auswertungen zum indirekten Vergleich	2
2.2 Bewertung der Studie 318	4
2.2.1 Fragestellung.....	4
2.2.2 Beschreibung der Studie.....	4
2.2.3 Liste der Quellen für die bewertete Studie.....	10
3 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der bewerteten Studie – RCT, direkter Vergleich:
Vortioxetin vs. Escitalopram..... 5
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin
vs. Escitalopram 6
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Vortioxetin vs. Escitalopram..... 8

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studiendesigns der Studie 318 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SSRI	selective serotonin re-uptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.09.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-16 (Vortioxetin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte im Dossier zu Vortioxetin für die Bewertung der Akuttherapie von Patienten mit mittelgradigen und schweren Episoden einer Major Depression einen adjustierten indirekten Vergleich im Vergleich zu dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Citalopram über einen Brückenkomparator Placebo vorgelegt [2]. Die Dossierbewertung zu Vortioxetin ergab, dass die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin nicht geeignet waren. Dies lag maßgeblich daran, dass der pU den Studienpool für die Meta-Analysen des indirekten Vergleichs inadäquat eingeschränkt und die vorliegende Evidenz unvollständig berücksichtigt hat [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU ergänzende Analysen zum indirekten Vergleich vorgelegt, die über Angaben im Dossier hinausgehen. Darüber hinaus verwies der pU in seinen Stellungnahmen auf eine direkt vergleichende Studie von Vortioxetin gegenüber dem SSRI Escitalopram (Studie 318) [3], die der pU im Dossier nicht zur Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen hat. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der zusätzlichen Daten zum indirekten Vergleich sowie der Studie 318 beauftragt.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden auftragsgemäß beide Fragestellungen separat bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten

2.1 Vorgelegte zusätzliche Auswertungen zum indirekten Vergleich

Der pU hat in seine Bewertung im Dossier zunächst 14 Studien zu Vortioxetin und 10 Studien zu Citalopram in den Ausgang-Studienpool für den indirekten Vergleich eingeschlossen. Im Weiteren nahm der pU allerdings auf Basis seiner Betrachtungen zur Heterogenität der Studienergebnisse zu Vortioxetin im Endpunkt Veränderung der depressiven Symptomatik eine Auswahl von Studien vor. Er schloss in den indirekten Vergleich ausschließlich Studien mit vorwiegend europäischen Patienten (Studien mit $\geq 80\%$ Europäern in der Gesamtpopulation) ein. Dies führte dazu, dass Evidenz maßgeblich eingeschränkt und nur 3 der 12 potenziell relevanten Studien zu Vortioxetin (11492, 305, 13267A) und 4 der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram (899003, 89303, 89306, Gastpar 2006) berücksichtigt wurden [2]. 4 vom pU eingeschlossenen Studien (jeweils 2 Studien zu Vortioxetin und Citalopram) waren aufgrund nicht zulassungskonformer Dossierungen nicht relevant [1].

Der indirekte Vergleich des pU wurde für die Bewertung des Zusatznutzens in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Insbesondere wurde kritisiert, dass die Untersuchung des pU zur Heterogenität unzureichend war und sich ausschließlich auf die Faktoren Dosis und Region beschränkte. Unabhängig von der Frage, ob die Beschränkung des Studienpools auf Studien mit vorwiegend europäischen Patienten gerechtfertigt war, hat der pU in seine Analysen keine Ergebnisse der Teilpopulationen der europäischen Patienten aus den Studien mit einem relevanten Anteil an Europäern (zwischen 50 und 70 %) einbezogen, obwohl ihm patientenindividuelle Daten vorlagen [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU zusätzliche indirekte Vergleiche vorgelegt, die aus seiner Sicht die Aussagen im Dossier unterstützen sollen:

- Analyse 1: Auswertungen der Endpunkte Ansprechen und Remission anhand der 3 Studien zu Vortioxetin mit $\geq 80\%$ Europäern und der 8 potenziell relevanten Studien zu Citalopram. Im Gegensatz zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen enthält diese Analyse Daten aus 4 zusätzlichen Studien zu Citalopram (Studien 99007, 91206, 99008, 29060/785), der Studienpool zu Vortioxetin wurde nicht erweitert;
- Analyse 2: Berechnungen der absoluten Risikoreduktion und Number Needed to Treat (NNT) für die Endpunkte Ansprechen und Remission aus dem indirekten Vergleich. Diese indirekten Vergleiche basieren auf dem gleichen eingeschränkten und damit ungeeigneten Studienpool, wie die Analysen im Dossier;
- Analyse 3: Auswertung zum Endpunkt Veränderung der kognitiven Fähigkeiten (Faktorenanalyse zur Kognition). Diese Analyse basiert auf dem gleichen eingeschränkten und damit ungeeigneten Studienpool, wie die Analysen im Dossier.

Ungeachtet dessen, dass der pU seine Zusatzauswertungen für den indirekten Vergleich ausschließlich für ausgewählte Nutzenendpunkte vorgelegt hat (und sie damit hinsichtlich der untersuchten Endpunkte unvollständig sind) sind diese Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin weiterhin nicht verwertbar. Sie weisen (unverändert) substantielle Mängel auf, auf die in der Dossierbewertung explizit hingewiesen wurde, und liefern keine zusätzlichen Daten, unter deren Beachtung der vom pU im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.

Der pU hat – trotz der Kritik in der Dossierbewertung – in seinen Stellungnahmen keine Zusatzanalysen zur Verfügung gestellt, die prüfen, inwieweit andere Faktoren (insbesondere der Schweregrad der Erkrankung) die Heterogenität erklären können und die Beschränkung auf die europäische Population rechtfertigen.

Nicht nachvollziehbar ist auch, dass der pU in seine Auswertungen weiterhin keine Daten von europäischen Patienten aus weiteren Studien einschließt. Alle Zusatzanalysen wurden unverändert anhand der 3 Studien zu Vortioxetin durchgeführt, die überwiegend europäische Patienten untersuchten ($\geq 80\%$ der Gesamtpopulation). Die Daten aus Studien zu Vortioxetin mit einem relevanten Anteil von Europäern (zwischen 50 und 70 %), für die er anhand der individuellen Patientendaten entsprechende Subgruppenanalysen spätestens für die Stellungnahme rechnen konnte, hat der pU nicht einbezogen. Sensitivitätsanalysen, die sich diesem Problem nähern, fehlen ebenfalls.

Der pU hat lediglich auf Kritik in der Dossierbewertung, in seine Analysen Studien mit Citalopram mit nur europäischen Patienten eingeschlossen zu haben, eine Zusatzanalyse (Analyse 1) gerechnet, die zusätzlich 4 weitere potenziell relevante Studien zu Citalopram mit nicht europäischen Patienten beinhaltet. Diese Analyse ist aber ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet, da sie auf der Vortioxetin-Seite nicht erweitert wurde und nach wie vor auf einer Auswahl der Daten aus den Studien zu Vortioxetin beruht.

Zusammenfassung

Aufgrund des unverändert mangelhaften Vorgehens des pU bei der Auswahl von Studien für den indirekten Vergleich, sind die vom pU nachgelieferten Analysen für die Nutzenbewertungen nicht verwertbar. Sie liefern keine Daten, unter deren Beachtung der vom pU im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich berücksichtigt werden kann.

Es gibt deshalb keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Akuttherapie von Patienten mit einer Major Depression. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Über den Zusatznutzen entscheidet der G-BA.

2.2 Bewertung der Studie 318

2.2.1 Fragestellung

Entsprechend dem Auftrag des G-BA wurde die direkt vergleichende Studie 318 von Vortioxetin gegenüber Escitalopram unter der Fragestellung des möglichen Zusatznutzens von Vortioxetin bei erwachsenen Patienten mit Episoden einer Major Depression bewertet.

Aus der Unterteilung der Behandlung der Depression in unterschiedliche Therapiephasen (Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe) [4] und der Fachinformation von Vortioxetin [5] lässt sich ableiten, dass Vortioxetin in 2 unterschiedlichen Therapiephasen angewendet werden kann. Dies sind zum einen die Behandlung der akuten Symptomatik (Akuttherapie) und zum anderen die Rückfallprävention nach dem Erreichen der Remission (Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie). Für die verschiedenen Therapiephasen der Depression werden unterschiedliche Studiendesigns empfohlen, um aussagekräftige Daten für das jeweilige Therapieziel zu generieren. Die Studie 318 wurde mit Hinblick darauf beurteilt, für die Bewertung welcher Therapiephase sie gegebenenfalls geeignet ist.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Für die Untersuchung der Akuttherapie wurde eine Mindeststudiendauer von 6 Wochen als adäquat betrachtet. Für Studien zur Untersuchung der Rückfallprävention, bei denen nach einer (kontrollierten oder unkontrollierten) Behandlungsphase von etwa 8 bis 12 Wochen eine (Re-)Randomisierung der Patienten erfolgt, wurden übereinstimmend mit Empfehlungen der EMA [6] Studien mit einer Dauer von ≥ 6 Monate berücksichtigt.

2.2.2 Beschreibung der Studie

Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Studie 318. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Charakterisierung der bewerteten Studie – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram

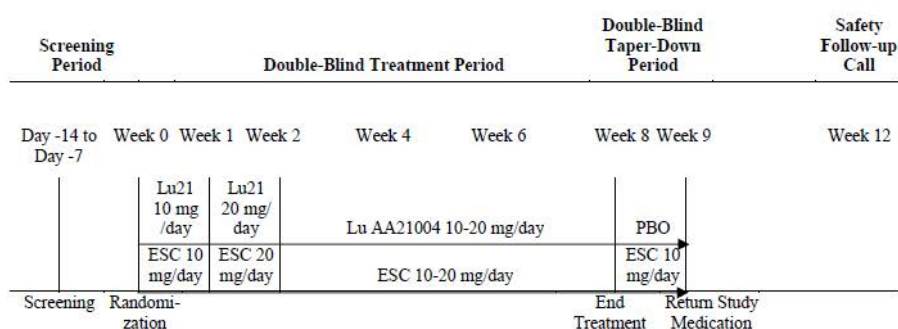
Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte*
Studie 318	RCT, doppel-blind, parallel	therapiefähige ^b Erwachsene (18–55 Jahre) mit stabiler MDD (gemäß DSM-IV-TR) und therapiebedingter sexueller Dysfunktion, CGI-S \leq 3 zu Studienbeginn	Vortioxetin 10–20 mg/Tag (N = 225) Escitalopram 10–20 mg/Tag (N = 222)	Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 8 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche Nachbeobachtungsphase: 3 Wochen	9 Zentren in Kanada, 57 Zentren in USA 06/2011–12/2013	primär: Änderung CSFQ-14 sekundär: Symptomatik, UE

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. vorbehandelt mit einem SSRI (Citalopram, Paroxetin oder Sertralin) für \geq 8 Wochen
CGI-S: Clinical Global Impression Scale-Severity of Illness Scale; CSFQ-14: Sexual Functioning Questionnaire Short-Form; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text revision; MDD: Major Depression Disease; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSRI: selektive serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram

Studie	Intervention	Vergleich	Nicht erlaubte Begleitbehandlung
Studie 318	Vorbehandlung mit einem SSRI (Citalopram, Paroxetin oder Sertralin) für ≥ 8 Wochen Absetzen der Vorbehandlung am Tag der Randomisierung		
	Vortioxetin oral ▪ Woche 1: 10 mg/Tag ▪ Woche 2: 20 mg/Tag ▪ Woche 3–8: 10–20 mg/Tag, abhängig vom Ansprechen und wenn toleriert ▪ Woche 9 (Ausschleichphase): Placebo	Escitalopram oral ▪ Woche 1: 10 mg/Tag ▪ Woche 2: 20 mg/Tag ▪ Woche 3–8: 10–20 mg/Tag, abhängig vom Ansprechen und wenn toleriert ▪ Woche 9 (Ausschleichphase): 10 mg/Tag	▪ folgende psychoaktive Arzneimittel innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening: Stimmungsstabilisatoren (einschließlich Antikonvulsiva), Antipsychotika oder andere Antidepressiva außer der erlaubten SSRI Monotherapie ▪ nichtmedikamentöse Verfahren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ formelle kognitive Therapie oder Verhaltenstherapie, systemische Psychotherapie innerhalb < 6 Monate vor Screening oder Vorhaben diese Therapie während der Studie zu beginnen ▫ Elektrokrampftherapie, Vagusnervstimulation, wiederholte transkranielle Magnetstimulation innerhalb 6 Monate vor Screening
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSRI: selektive serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); vs.: versus			

Bei der Studie 318 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III, die ausschließlich in Kanada und den USA durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Männer und Frauen mit einer Major Depression gemäß den Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (4. Edition [DSM-IV-TR]), die seit mindestens 8 Wochen vor dem Studienbeginn mit einem SSRI (Citalopram, Paroxetin oder Sertralin) behandelt wurden und an einer Störung der sexuellen Funktion infolge dieser Therapie litten. Zu Studienbeginn mussten die Symptome der Depression nach Einschätzung des Arztes stabil sein. Der Schweregrad musste dem Wert ≤ 3 der Clinical Global Impression Scale- Severity of Illness Scale (CGI-S) (maximal „mildly ill“) entsprechen. Nach Einschätzung des Prüfarztes mussten die Patienten geeignet sein, ihre Therapie aufgrund der sexuellen Dysfunktion umzustellen.



ESC=escitalopram, Lu21=Lu AA21004, PBO=placebo.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studiendesigns der Studie 318

Die Studie umfasste eine 2-wöchige Screeningphase, eine 8-wöchige Behandlungsphase, eine 1-wöchige Ausschleichphase und eine Nachbeobachtung. Am Tag der Randomisierung brachen die Patienten die jeweilige Therapie mit SSRI ab und wurden randomisiert entweder Vortioxetin oder Escitalopram zugeteilt. Die Dosierung beider Wirkstoffe in der ersten Woche betrug 10 mg täglich, ab der zweiten Woche wurde die Dosierung auf 20 mg erhöht. Ab der dritten Woche und bis zum Ende der Behandlung wurden die Wirkstoffe nach Beurteilung des Prüfarztes entweder mit 10 mg oder 20 mg dosiert.

Insgesamt untersuchte die Studie eine Population der Patienten, für die Vortioxetin [5] und Escitalopram [7] zugelassen sind. Sie erfüllt auch im Wesentlichen die Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen hinsichtlich der Dosierung, auch wenn die Fachinformationen keine obligate Dosiserhöhung nach der ersten Behandlungswoche vorgesehen. Die Dosis von Vortioxetin kann darüber hinaus laut Zulassung auf 5 mg gesenkt werden, was in der Studie 318 nicht vorgesehen war. Eine Psychotherapie war während der Studie verboten.

Die Studie 318 konnte für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin im Vergleich zu Escitalopram dennoch nicht herangezogen werden, da sie weder für die Untersuchung der Akutphase noch der Rückfallprävention geeignet ist. Dies wird nachfolgend begründet.

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Patienten in der Studie 318.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Vortioxetin vs. Escitalopram

Studie Charakteristika Kategorie	Vortioxetin N = 225 ^a	Escitalopram N = 222 ^a
Studie 318		
Alter [Jahre], MW (SD)	39 (10)	40 (10)
Geschlecht [w / m], %	57 / 43	61 / 39
Herkunft (%)		
Kaukasier ^b / andere	79 / 21 ^c	82 / 18 ^c
MADRS vor dem Beginn der Vortherapie mit SSRI, MW (SD)	k. A.	k. A.
MADRS zu Studienbeginn, MW (SD)	7,9 (6,3)	8,3 (6,5)
Anzahl früherer MDE (%)		
0	19,1 ^c	19,4 ^c
1-3	64,0	67,1
4-6	14,7	13,1
> 6	2,2	0,5
Dauer der aktuellen MDE [Wochen], M [Min; Max]	59 [0; 1683]	46 [0; 938]
Dauer der Vortherapie mit SSRI [Wochen], M [Min; Max]	k. A.	k. A.
Studienabbrecher, n (%)	56 (24,9)	43 (19,4)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: oder Weiße einschließlich Lateinamerikaner c: selbst berechnet k. A.: keine Angabe; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Scale; M: Median; Max: Maximum; MDE: Major Depression Episode; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SSRI: selektive serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer); w: weiblich; vs.: versus		

Zum einen aus den oben beschriebenen Einschlusskriterien der Studie, zum anderen aber auch aus den Charakteristiken der eingeschlossenen Patienten wird ersichtlich, dass Patienten der Studie auf ihre vorherige Therapie mit einem SSRI bereits angesprochen haben. Der mittlere Wert von Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS) zu Studienbeginn lag bei 8,1 (SD 6,40), was einem leichten Schweregrad der Erkrankung (MADRS 7-19) zuzuordnen ist [4]. Auch den direkten Angaben des Studienberichts entsprechend haben 98,4 % der Patienten auf die Vortherapie mit SSRI angesprochen. Die Mehrheit der untersuchten Patienten befand sich zum Studieneinschluss daher nicht mehr einer Krankheitsphase, die die Untersuchung der Akuttherapie erlaubt. Auswertungen für die Patienten, die auf die vorherige Therapie nicht angesprochen haben, und deshalb die Untersuchung einer Akuttherapie mit Vortioxetin oder Escitalopram in Studie 318 ermöglicht hätten, lagen nicht vor.

Die Patientenpopulation der Studie war daher eher geeignet, die Erhaltungstherapie zu prüfen. Um aber zu untersuchen, ob es einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zu

Escitalopram in der Erhaltungstherapie gibt, ist die Behandlungsdauer in der randomisierten Phase der Studie (8 Wochen) zu kurz. Insbesondere können anhand dieser Studie keine Aussagen zum Erhalt der Verbesserung der Symptomatik der Depression gemacht werden. Es bleibt unklar, ob der zu Studienbeginn beobachtete positive Effekt hinsichtlich der Symptomatikreduktion nach der Umstellung auf Vortioxetin oder Escitalopram über den längeren Zeitraum erhalten bleibt und unter welchem Wirkstoff weniger Rückfälle auftreten. Selbst wenn man die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen aus dieser Studie bewerten könnte, wäre eine angemessene Abwägung des Nutzens und Schadens nicht möglich, um eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Vortioxetin in der Erhaltungstherapie zu treffen.

Ergänzend ist anzumerken, dass es unklar ist, in welchem Schweregrad der Erkrankung sich die Patienten vor dem Beginn ihrer Behandlung mit SSRI befunden haben. Ebenfalls ist es nicht ersichtlich, ob der Wechsel zu Vortioxetin oder Escitalopram wegen der sexuellen Dysfunktion überhaupt notwendig war: den Angaben im Studienbericht entsprechend haben 96,6 % der Patienten ihre vorherige Therapie mit SSRI toleriert.

Unabhängig von der Eignung der Studie ist darauf hinzuweisen, dass die Studie keine relevanten Unterschiede zwischen Vortioxetin und Escitalopram bezüglich der sexuellen Dysfunktion zeigt. Zwar ergibt sich für die kontinuierlichen Daten des Fragebogens CSFQ-14 (Sexual Functioning Questionnaire Short-Form) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Gruppenunterschied für die mittlere Änderung vom Studienbeginn zu Woche 8 im Gesamtscore: 2,2; 95 %-KI [0,48-4,02], $p = 0,013$). Aus der Beurteilung der Effektgröße auf Basis von Hedges γ lässt sich aber nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (standardisierte Mittelwertdifferenz 0,26, 95 %-KI [0,05-0,48], $p = 0,016$). Responderanalysen der Patienten, die am Ende der Studie keine sexuelle Dysfunktion berichteten (OR 1,37, 95 %-KI [0,93-2,03], $p = 0,112$) beziehungsweise der Patienten, die eine präspezifizierte, vom pU als relevant bezeichnete Verbesserung im Gesamtscore von ≥ 3 Punkten aufwiesen (OR 1,50, 95 %-KI [0,99-2,29], $p = 0,057$) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung

Die Studie 318 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Vortioxetin zu Escitalopram nicht geeignet. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind nicht geeignet, die Akuttherapie der Depression zu untersuchen. Für die Bewertung der Phase der Rückfallprävention ist die Studie zu kurz.

Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vortioxetin im Vergleich zu Escitalopram. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Über den Zusatznutzen entscheidet der G-BA.

2.2.3 Liste der Quellen für die bewertete Studie

Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton A. Effect of vortioxetin vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction [eingereichtes Manuskript]. 2015.

Takeda. A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. Lu AA21004 10 and 20 mg for treatment of major depressive disorder with sexual dysfunction; protocol [unveröffentlicht]. 2011.

Takeda. A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2011.

Takeda. A randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, flexible-dose study evaluating the effect of Lu AA21004 vs Escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. Lu AA21004 10 and 20 mg for treatment of major depressive disorder with sexual dysfunction; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vortioxetin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-16 [online]. 30.07.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 317). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-16_Vortioxetin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Lundbeck. Vortioxetin (Brintellix): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-845/2015-04-29_Modul4A_Vortioxetin.pdf.
3. Lundbeck. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 317: Vortioxetin; Nutzenbewertung gemäß § 351 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-16. Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/169/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie: unipolare Depression; Langfassung; Version 1.3 [online]. 01.2012 [Zugriff: 07.01.2014]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/unipolare-depression-vers1.3-lang.pdf>.
5. Lundbeck. Brintellix 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 10.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online]. 20.05.2013 [Zugriff: 05.05.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf.
7. Lundbeck. CipraleX 10 mg/20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 14.09.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.