

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

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	3
1	Rechtsgrundlagen	4
2	Eckpunkte der Entscheidung	4
3	Verfahrensablauf	5
4	Beschluss	7
5	Anlagen	9
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	9
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	14
B	Bewertungsverfahren	15
1	Bewertungsgrundlagen	15
2	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	15
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme-	
	verfahrens	16
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	17
1.1	Mündliche Anhörung	59
2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	75
3	Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung	76
4	Auswertung der Stellungnahmen	77

4.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	77
4.2	Würdigung der Stellungnahmen	77
4.2.1	Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit	77
4.2.2	Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit	93
4.2.2.1	Depressive Symptomatik	111
4.2.2.2	Response	114
4.2.2.3	Remission	117
4.2.2.4	Unterwünschte Arzneimittelwirkungen	120
4.2.2.5	Zwischenfazit	123
4.2.3	Sonstige Einwände	125
4.2.3.1	Krankheitsbild Depression	125
4.2.3.2	Indikationsgebiete	128
4.2.3.3	Kontraindikationen	135
4.2.3.4	Klinische Relevanz	136
4.2.3.5	Weitere Studien	138
4.2.3.6	Patentschutz	140
4.2.4	Einwände zu den Anhörungsunterlagen Tranche 2010-01	140
4.2.5	Einwände zur Vergleichsgröße	141
4.2.6	Neue Einwände nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	145
4.2.7	Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung	148
4.3	Fazit	158

A Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe

**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen.....	4
2	Eckpunkte der Entscheidung	4
3	Verfahrensablauf.....	5

1 Rechtsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Neubildung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit einzu beziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des G-BA über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Soweit § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V den G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung verpflichtet, bezieht sich diese Regelung nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1 S. 3, 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V (vgl. § 35 Abs. 1b S. 1 SGB V). Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut des § 35 Abs. 1 S. 3, 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V). Das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmegesetzgebung des § 35 Abs. 1 S. 3, 2. HS. und Abs. 1a S. 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.

Bei der Bildung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist eine mündliche Anhörung durchzuführen.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

3 Verfahrensablauf

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 2. Februar 2010 (Tranche 2010-01) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet und mit Schreiben vom 22. April 2010 (Tranche 2010-03) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren aufgrund von aktualisierten Anhörungsunterlagen neu eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 5. März 2010 bzw. 28. Mai 2010 gegeben. Alle in beiden Tranchen eingegangenen Stellungnahmen wurden in die Auswertung mit einbezogen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
15. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.12.2009	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
18. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11.03.2010	Kenntnisnahme der Stellungnahmen
19. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	06.04.2010	Beschluss zur Neu-Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
21. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.06.2010	Kenntnisnahme der Stellungnahmen
27. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	07.12.2010	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
28. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11.01.2011	Mündliche Anhörung und Konsentierung der Beschlussvorlagen
31. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	17.02.2011	Beschluss zur Neubildung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 17. Februar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 17. Februar 2011 beschlossen, die Anlagen IX und X der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Februar 2011 (BAnz. S. 963), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage IX der AM-RL wird um folgende Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ergänzt:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Citalopram	23,7
	Escitalopram	13,7
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung“	

- II. Gemäß § 43 Nummer 2 der AM-RL wird die Anlage X der AM-RL um die Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 unter „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO“ ergänzt.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5 Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

18/03/2011 16:00 030206404847

BMG ABT. 2

S. 01/02



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit - 03107 Bonn

Vorsitzender des
Gemeinsamen Bundesausschusses
Herrn Dr. Rainer Hess
Wegelystr. 8
10623 Berlin



Freiheit
Einheit
Demokratie

Dr. Ulrich Orłowski
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2
Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330

FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847

E-MAIL ulrich.orlowski@bmg.bund.de

vorab per Fax 030-275838-105

Berlin, 18. März 2011

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17. Februar 2011 über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

vielen Dank für die Übersendung des o.g. Beschlusses vom 17. Februar 2011.

Im Rahmen der Richtlinienprüfung hat sich zusätzlicher Informationsbedarf ergeben. Ich bitte Sie um ergänzende Stellungnahme zu folgender Fragestellung:

Bei der Bewertung von Antidepressiva spielt die Frage der klinischen Relevanz von Effekten eine entscheidende Rolle. Dies hat auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen in seinen Abschlussberichten zu den Aufträgen A05-20C (Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin) und A05-20A (SNRI bei Patienten mit Depressionen) dargelegt und bei der Bewertung mit bestimmten Maßstäben gearbeitet. Sie werden gebeten zu erläutern, ob und inwiefern der Gemeinsame Bundesausschuss bei seiner Bewertung, die dem o.g. Beschluss zugrunde liegt, die gleichen Maßstäbe wie das IQWiG angewandt hat, welche der G-BA etwa bei seinem Beschluss zu Reboxetin seiner Bewertung zugrunde gelegt hat. Sollte dies nicht der Fall sein, werden Sie zusätzlich darum gebeten darzulegen, ob eine Bewertung der vorliegenden Literatur mit den Methoden des IQWiG zu einem anderen Ergebnis geführt hätte.

Seite 2 von 2 Die Frist für die Prüfung Ihres Beschlusses ist solange unterbrochen, bis die vorgenannten Informationen beim Bundesministerium für Gesundheit eingehen (§ 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V).

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag



Dr. Orłowski

Ausgang am:
12. April 2011
Verteiler:
Versandt von: *MB*
Ablage AZ:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10666 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit
Herrn Dr. Ulrich Orlowski
Ministerialdirektor
Abteilung 2 Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

53107 Bonn

vorab per Fax: 0228 99 441-4920/4847

Besuchsadresse:
Wegeleystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abt. Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
DrH

Datum:
12. April 2011

**Ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 S. 3 SGB V zum Beschluss über eine
Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Ver-
gleichsgrößen, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Sehr geehrter Herr Dr. Orlowski,

wir danken für Ihr Schreiben vom 18. März 2011 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 17. Februar 2011 bezüglich einer Festbetragsgruppenneubildung: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V.

Ihrer Bitte um eine ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 S. 3 SGB V im Hinblick auf die Bewertung der therapeutischen Verbesserung des Wirkstoffs Escitalopram gegenüber Citalopram kommen wir gerne nach. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 über Ihr Schreiben beraten und begründet den Beschluss zur Festbetragsgruppenneubildung zu den Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ergänzend wie folgt:

Die Bewertung des G-BA der in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren eingegangenen Stellungnahmen inklusive der eingereichten Literatur im Hinblick auf die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung des Wirkstoffs Escitalopram gegenüber Citalopram wurde unter den gleichen methodischen Maßstäben wie die Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) durchgeführt und steht nicht im Widerspruch zum methodischen Vorgehen des IQWiG.

Die Interpretation der Effektmaße, der Heterogenität und die gewählten Grenzwerte der statistischen und klinischen Signifikanz sowie die Bewertung der klinischen Relevanz

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

wurden analog dem methodischen Vorgehen des IQWiG nach dessen Methodenpapier vorgenommen; es liegt keine abweichende Herangehensweise vor. Der G-BA hat lediglich aufgrund des Kontextes „Festbetragsgruppenbildung gemäß § 35 SGB V“ einen anderen Darstellungsschwerpunkt gewählt.

Der G-BA stellt die Zielgrößen Response und Remission nicht infrage, er akzeptiert diese Zielgrößen im gleichen Maße als patientenrelevante Endpunkte wie das IQWiG. Die Studienergebnisse zeigen insgesamt eine starke Inkonsistenz. Der primäre Endpunkt „Verbesserung der Depressionssymptomatik“ erreicht keine klinische Relevanz. Die Heterogenität der Studienergebnisse ist hoch, was in der Gesamtbeurteilung eine hohe Ergebnisunsicherheit bedingt. Die in einigen Studien gezeigte alleinige statistische Signifikanz bei den Zielgrößen Verbesserung der depressiven Symptomatik, Remission und Response kann in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Studienlage daher nicht als therapeutische Verbesserung gewertet werden. Es gibt methodisch qualitativ gute und gut berichtete Studien (z. B. Burke et al. 2002), die keine statistische und somit auch keine klinische Signifikanz zeigen sowie kritisch zu hinterfragende Studien (z. B. Yevtushenko et al. 2007), die ein signifikantes Ergebnis zeigen. Auch die bisher nicht veröffentlichte Studie SCT-MD-02 zeigt in allen Endpunkten keine Signifikanz. Ein zusätzliches Argument, das in der Gesamtbetrachtung des G-BA gegen das Vorliegen einer therapeutischen Verbesserung spricht, ist der fehlende dosisäquivalente Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns zwischen Escitalopram und Citalopram in den vorliegenden Studien. Citalopram wird durchweg nicht bis zur zugelassenen Höchstdosis eingesetzt, während dies für Escitalopram der Fall ist. Diese fehlende Dosisäquivalenz relativiert die Signifikanz der vorliegenden Ergebnisse und verschiebt die Studienergebnisse tendenziell zugunsten von Escitalopram.

In der Gesamtbewertung der Studienergebnisse, insbesondere der fehlenden Signifikanz und der nicht belegten klinischen Relevanz des primären Endpunktes „Veränderung der Depressionssymptomatik“ sowie unter Berücksichtigung der Inkonsistenz allgemein betrachtend – auch bei den sekundären Ergebnissen zur Remission und Response –, zeigt sich keine therapeutische Verbesserung von Escitalopram gegenüber Citalopram.

Der Unterausschuss teilt die Auffassung der Patientenvertretung, dass die Zusammenhänge in der zusammenfassenden Dokumentation ausführlich und überzeugend dargestellt sind.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Rainer Hess



Bundesministerium
für Gesundheit

Deutscher Bundestag
Büro für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUPTANSCHRIFT Rodusstraße 1, 53123 Bonn
Nebenanschrift 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
EMAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Bonn, 15. April 2011
AZ 213 - 21432 - 1

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.02.2011
hier: **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 Abs. 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 17.02.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Tautz

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 63 (S. 1474) vom 21.04.2011

Bekanntmachung [1009 A]
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vom 17. Februar 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 17. Februar 2011 beschlossen, die Anlagen IX und X der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Februar 2011 (BAnz. S. 963), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage IX der AM-RL wird um folgende Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 ergänzt:

„Stufe: 2
Wirkstoffgruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Festbetragsgruppe Nr.: 1
Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Citalopram	23,7
	Escitalopram	13,7

Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen
Darreichungsformen: Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung“

II.

Gemäß § 43 Nummer 2 der AM-RL wird die Anlage X der AM-RL um die Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 unter „Festbetragsgruppen mit Vergleichsgrößenermittlung nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo“ ergänzt.

III.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

B Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppe „Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 2. Februar 2010 bis 5. März 2010 eingeleitet und vom 22. April 2010 bis 28. Mai 2010 aufgrund von aktualisierten Anhörungsunterlagen neu eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	Am Gaenslehen 4-6 83451 Piding
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10508 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-01)

Datum:
2. Februar 2010

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-01

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2009 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung/-aktualisierung
 - o H1-Antagonisten, Gruppe 5B in Stufe 3 (Eingruppierung Darreichungsform)
 - o Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 1 in Stufe 2 (Neubildung)
 - o Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1 in Stufe 2 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

5. März 2010

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin - Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Wirkstoffe

Citalopram

Escitalopram

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Filmdabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffbase	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Citalopram	10	10,2	11	110
Citalopram	20	66,5	67	1340
Citalopram	30	4,5	5	150
Citalopram	40	17,8	18	720
Citalopram	60	1	2	120
Escitalopram	10	63	64	640
Escitalopram	20	37	38	760

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
verschreibungspflichtig
Filmdabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Citalopram	2440	103	23,7
Escitalopram	1400	102	13,7

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA
in der Fassung von 18.12.2008, geändert am 19.03.2009

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen *

gemeinsames Anwendungsgebiet: Behandlung depressiver Erkrankungen, Behandlung von Panikstörung mit oder
ohne Agoraphobie

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Citalopram	Depressive Erkrankungen	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	kein Mustertext vorhanden		1	
Escitalopram	Depressive Erkrankungen	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Generalisierte Angststörung	kein Mustertext vorhanden		1	
	Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	kein Mustertext vorhanden		1	
	Soziale Angststörung	kein Mustertext vorhanden		1	
	Zwangsstörung	kein Mustertext vorhanden		1	

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand 01.10.2009 / Verordnungen: 2008

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Citalopram	23,7	1	23,7
Escitalopram	13,7	1	13,7

APF = Applikationsfaktor

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA
in der Fassung von 18.12.2008, geändert am 19.03.2009

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Citalopram

23,7

Escitalopram

13,7

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer**

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA
in der Fassung von 18.12.2008, geändert am 19.03.2009

Gruppe: 1 **orale Darreichungsformen ***

gemeinsames Anwendungsgebiet: **Behandlung depressiver Erkrankungen, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie**

singuläres Anwendungsgebiet: **Präparat im singulären Anwendungsgebiet:**

kein **kein**

Depressive Erkrankungen	Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	Soziale Angststörung	Generalisierte Angststörung	Zwangsstörung
----------------------------	---	-------------------------	--------------------------------	---------------

Wirkstoff

Citalopram	x	x			
Escitalopram	x	x	x	x	x

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand 01.10.2009 / Verordnungen: 2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				10,0 FTBL			10,0 TROP 28	20,0 FTBL				
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100		20	28	30	48	49
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	11,73	13,65	17,47		14,30				
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06		13,63	17,45		14,28				
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73	12,14	14,71	22,41		14,84				
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	11,73	13,61	17,43		14,28				
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	11,77	13,76	17,96		14,39				
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04	11,73	13,61	17,43		14,28				
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06	12,14	14,71	19,84		14,84				
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74					35,31				
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	11,76	13,74	17,93		14,36				
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	11,73	13,61	17,41		14,28				
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33					32,90				
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33					15,54				
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72					14,28				
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65									
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62					34,59				
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98					14,99				
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92	12,36	16,28	22,42		16,20				
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57									
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56									
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50									
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47									
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45					34,89				
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45					14,28				
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	12,71	15,09	24,99		15,55				
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68						14,84			
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62	11,76	13,60	17,42		14,39				
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95									
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95	12,04	14,51	19,72		15,95				
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22					32,90				
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87					14,28				
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11					44,53				
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01					32,90				
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85		13,61	17,43				14,84		
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	12,33	14,59	17,92		14,79				

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				10,0 FTBL			10,0 TROP	20,0 FTBL				
	20	50	100	28	20	28	30	48	49			
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.									
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	12,39	15,09	24,99		15,55				
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	12,71	15,09	24,99		15,55				
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	11,73	13,61	17,43		14,28	20,98			
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64							21,98		
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64	11,73	13,61	17,43		14,28				
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39									
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32									
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32	12,14	14,71			14,84				
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81					14,84				
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64		68,08	129,72						
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64		69,45	138,27						
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62	36,56	75,58	144,38		56,14				
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43	34,14	69,39	130,46		54,24				
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43	34,14	75,58	144,38		54,24				
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84	36,58	75,58	144,41	44,82	56,16				
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42	36,54	75,58	142,95						
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41	36,58	75,59	144,39		56,16				
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38	43,04	88,94	159,42		66,09				
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70	33,97	69,39	130,46		54,53				
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59	36,57	75,59	144,41		56,17				
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			64,70	187,60	245,70	0,40	158,00	0,70	6,00		
Anteilswerte (%)				2,33	6,75	8,83	0,01	5,68	0,03	0,22		

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				20,0 FTBL						20,0 TROP	
	50	60	84	90	98	100	15				
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.								
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	21,34						33,40	
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06	21,29						33,36	
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73	23,29						37,58	
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	21,29						33,33	
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	21,92						34,41	
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04	21,29						33,33	
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06	23,47						37,77	
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74	78,77						151,46	
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	21,86						34,34	
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	20,86						32,49	
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33	68,57						123,89	
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33	26,94						45,54	
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72	21,31						33,36	
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65								
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62	78,83						138,55	
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98	25,83						43,60	
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92	25,30						39,72	
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57								
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56	78,80						151,52	
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50	26,68						45,37	
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47	26,68						45,09	
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45	78,78						151,50	
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45	21,29						33,33	
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	26,95						45,55	
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68				31,32				
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62	21,27						33,28	
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95								
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95	23,16						36,69	
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22	68,57						123,89	
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87	21,29						33,33	
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11	92,74						166,54	
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01	68,57						123,89	
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85	21,29						33,33	
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	21,25	24,87			32,99		33,33	

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				20,0 FTBL						20,0 TROP 15	
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	50	60	84	90	98	100		
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	26,95						45,55	
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	26,95						45,55	
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	21,29				33,65		33,33	
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64					34,39			
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64	21,29						33,33	
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39	78,78						151,50	
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32	21,79						34,25	
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32	23,26						37,29	
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81	23,16						36,68	
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64								
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64	120,07						196,25	
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62	120,59							
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43	108,52						196,25	
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43	120,61						216,40	
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84	120,64						216,40	
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42								
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41	120,65						216,40	
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38	135,65						231,43	
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70	108,52						196,67	
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59	120,64						216,41	
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			611,80	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	951,00	0,10
Anteilswerte (%)				22,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	34,20	0,00

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				30,0 FTBL		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	18,81	34,50	54,47
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06			
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73			
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	18,81	34,50	54,45
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	18,90	34,66	54,72
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04			
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06			
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74			
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	18,89	34,62	54,67
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	18,75	33,99	53,94
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33			
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33			
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72			
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65		43,51	73,21
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62			
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98			
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92			
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57			
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56			
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50			
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47			
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45			
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45			
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	19,94	43,95	68,10
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68			
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62			
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95			
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95			
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22			
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87			
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11			
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01			
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85	18,80	34,47	54,43
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	18,80	34,45	54,39

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				30,0 FTBL		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	19,94	43,95	68,10
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	19,94	43,95	68,10
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	18,81	34,47	54,43
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64			
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64			
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39			
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32			
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32			
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81			
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64			
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64			
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62			
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43			
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43			
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84			
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42			
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41			
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38			
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70			
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59			
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			5,60	38,80	63,00
Anteilswerte (%)				0,20	1,40	2,27

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				40,0 FTBL								
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	30	48	49	50	60	90	98	100
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	18,85				34,41				51,79
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06	16,11				34,34				51,72
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73	19,48				37,47				59,29
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	16,11				34,34				51,69
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	16,18				35,13				53,12
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04	16,11				34,34				51,69
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06	19,55				37,51				66,38
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74	53,88				126,62				226,94
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	16,17				34,93				53,10
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	16,11				33,75				49,92
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33									
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33	20,63				44,92				75,12
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72									
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65					43,93				74,15
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62	53,88				126,63				
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98					43,93				74,15
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92	21,55				39,81				67,35
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57									74,39
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56									226,99
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50									75,01
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47									
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45									
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45	16,11				34,34				51,69
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	20,65				44,93				75,15
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68									
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62	16,18				34,32				51,66
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95								41,64	
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95	21,53				37,26				59,15
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22	53,88				114,64				205,86
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87	16,11				34,34				51,69
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11	68,78				141,65				242,00
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01									
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85		19,47			34,34				51,69
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	18,55				34,28	39,98	51,17		51,69

Quelle:
GKV-Spitzenverband
Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				40,0 FTBL									
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	30	48	49	50	60	90	98	100	
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	20,65				44,93				75,15	
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	20,65				44,93				75,15	
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	16,11		33,51		34,34			52,05	51,69	
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64				34,97				54,74		
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64	16,11				34,34				51,69	
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39										
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32										
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32	19,48				37,44				59,29	
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81										
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64										
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64										
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62										
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43										
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43										
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84										
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42										
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41										
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38										
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70										
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59										
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			21,10	1,20	0,00	0,00	133,60	0,00	0,00	0,00	266,80	
Anteilswerte (%)				0,76	0,04	0,00	0,00	4,80	0,00	0,00	0,00	9,59	

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				60,0 FTBL		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	30,87	69,64	109,38
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06			
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73			
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	30,87	69,64	109,34
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	30,96	69,96	110,71
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04			
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06			
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74			
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	30,96	69,92	110,66
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	30,79	69,57	108,79
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33			
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33			
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72			
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65	32,50	76,61	129,65
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62			
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98			
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92			
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57			
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56			
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50			
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47			
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45			
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45			
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	33,51	78,98	133,66
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68			
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62			
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95			
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95			
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22			
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87			
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11			
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01			
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85		69,60	109,31
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	30,86	69,59	109,25

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				60,0 FTBL		
				20	50	100
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.			
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14			
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	33,51	78,98	133,66
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	30,87	69,64	109,31
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64			
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64			
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39			
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32			
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32			
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81			
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64			
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64			
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62			
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43			
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43			
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84			
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42			
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41			
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38			
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70			
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59			
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			0,90	8,20	15,10
Anteilswerte (%)				0,03	0,29	0,54

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-03)

Datum:
22. April 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

**Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V
Tranche 2010-03**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. April 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie **aufgrund aktualisierter Anhörungsunterlagen neu einzuleiten**. Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sollen wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X

- Festbetragsgruppenbildung
 - o Benzodiazepin-verwandte Mittel, Gruppe 1 in Stufe 2 (Neubildung)
 - o Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1 in Stufe 2 (Neubildung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

28. Mai 2010

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Bitte beachten Sie, dass bereits unter Tranche 2010-01, Fristende 5. März 2010, eingereichte Stellungnahmen zu oben genannten Festbetragsgruppenbildungen als fristgerecht eingegangene Stellungnahmen zu diesem Stellungnahmeverfahren betrachtet werden und nicht neu eingereicht werden müssen.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Wirkstoffe

Citalopram

Escitalopram

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffbase	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Citalopram	10	10,2	11	110
Citalopram	20	66,5	67	1340
Citalopram	30	4,5	5	150
Citalopram	40	17,8	18	720
Citalopram	60	1	2	120
Escitalopram	10	63	64	640
Escitalopram	20	37	38	760

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Citalopram	2440	103	23,7
Escitalopram	1400	102	13,7

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Gruppe: 1 orale Darreichungsformen *

gemeinsames Anwendungsgebiet: Behandlung depressiver Erkrankungen, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie

singuläres Anwendungsgebiet: Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfarM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Citalopram	Depressive Erkrankungen	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	kein Mustertext vorhanden		1	
Escitalopram	Depressive Erkrankungen	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Generalisierte Angststörung	kein Mustertext vorhanden		1	
	Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	kein Mustertext vorhanden		1	
	Soziale Angststörung	kein Mustertext vorhanden		1	
	Zwangsstörung	kein Mustertext vorhanden		1	

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
Preis- und Produktstand 01.10.2009 / Verordnungen: 2008

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Festbetragsgruppe: 1 orale Darreichungsformen *
 verschreibungspflichtig
 Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Wirkstoffbase	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Citalopram	23,7	1	23,7
Escitalopram	13,7	1	13,7

APF = Applikationsfaktor

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Festbetragsstufe: 2

Wirkstoffgruppe:

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Wirkstoffe

Vergleichsgröße

Citalopram

23,7

Escitalopram

13,7

Festbetragsgruppe: 1

orale Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Tropfen zum Einnehmen, Lösung

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches

Stufe: 2 **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer**

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Gruppe: 1 **orale Darreichungsformen ***

gemeinsames Anwendungsgebiet: **Behandlung depressiver Erkrankungen, Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie**

singuläres Anwendungsgebiet: **Präparat im singulären Anwendungsgebiet:**
kein **kein**

	Depressive Erkrankungen	Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie	Soziale Angststörung	Generalisierte Angststörung	Zwangsstörung
Wirkstoff					
Citalopram	x	x			
Escitalopram	x	x	x	x	x

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches
 Preis- und Produktstand 01.10.2009 / Verordnungen: 2008

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,4 FTBL			0,7 FTBL			0,7 TROP 28
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100	20	50	100	
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	11,73	13,65	17,47				
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06		13,63	17,45				
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73	12,14	14,71	22,41				
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	11,73	13,61	17,43				
CITALOPRAM ARISTO (CTP)	0,00	0,00	80,04	11,77	13,76	17,96				
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04	11,73	13,61	17,43				
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06	12,14	14,71	19,84				
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74							
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	11,76	13,74	17,93				
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	11,73	13,61	17,41				
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)	0,00	0,00	69,33							
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33							
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72							
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65							
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62							
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98							
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92	12,36	16,28	22,42				
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57							
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56							
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50							
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47							
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)	0,00	0,00	66,45							
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45							
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	12,71	15,09	24,99				
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68							
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62	11,76	13,60	17,42				
CITALOPRAM ISO (CTP)	0,00	0,00	48,95							
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95	12,04	14,51	19,72				
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22							
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87							
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11							
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01							
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85		13,61	17,43				
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	12,33	14,59	17,92				

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				0,4 FTBL			0,7 FTBL			0,7 TROP 28
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100	20	50	100	
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	12,39	15,09	24,99				
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	12,71	15,09	24,99				
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	11,73	13,61	17,43				
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64							
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64	11,73	13,61	17,43				
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39							
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32							
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32	12,14	14,71					
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81							
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64					68,08	129,72	
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64					69,45	138,27	
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62				36,56	75,58	144,38	
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43				34,14	69,39	130,46	
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43				34,14	75,58	144,38	
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84				36,58	75,58	144,41	44,82
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42				36,54	75,58	142,95	
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41				36,58	75,59	144,39	
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38				43,04	88,94	159,42	
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70				33,97	69,39	130,46	
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59				36,57	75,59	144,41	
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			34,30	91,70	115,80	30,40	95,90	129,90	0,40
Anteilswerte (%)				1,23	3,30	4,16	1,09	3,45	4,67	0,01

Quelle:
GKV-Spitzenverband
Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,8 FTBL									
	20	28	30	48	49	50	60	84	90	98	100		
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.										
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	14,30		21,34						33,40	
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06	14,28		21,29						33,36	
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73	14,84		23,29						37,58	
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	14,28		21,29						33,33	
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	14,39		21,92						34,41	
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04	14,28		21,29						33,33	
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06	14,84		23,47						37,77	
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74	35,31		78,77						151,46	
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	14,36		21,86						34,34	
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	14,28		20,86						32,49	
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33	32,90		68,57						123,89	
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33	15,54		26,94						45,54	
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72	14,28		21,31						33,36	
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65										
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62	34,59		78,83						138,55	
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98	14,99		25,83						43,60	
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92	16,20		25,30						39,72	
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57										
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56			78,80						151,52	
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50			26,68						45,37	
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47			26,68						45,09	
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45	34,89		78,78						151,50	
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45	14,28		21,29						33,33	
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	15,55		26,95						45,55	
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68		14,84			31,32					
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62	14,39		21,27						33,28	
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95										
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95	15,95		23,16						36,69	
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22	32,90		68,57						123,89	
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87	14,28		21,29						33,33	
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11	44,53		92,74						166,54	
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01	32,90		68,57						123,89	
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85			21,29						33,33	
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	14,79		21,25	24,87		32,99			33,33	

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				0,8 FTBL												
	20	28	30	48	49	50	60	84	90	98	100					
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.													
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	15,55						26,95						45,55
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	15,55						26,95						45,55
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	14,28		20,98				21,29					33,65	33,33
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64					21,98							34,39	
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64	14,28						21,29						33,33
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39							78,78						151,50
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32							21,79						34,25
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32	14,84						23,26						37,29
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81	14,84						23,16						36,68
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64													
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64													
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62													
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43													
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43													
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84													
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42													
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41													
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38													
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70													
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59													
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			146,70	0,70	6,00	0,00	0,00	0,00	557,80	0,00	0,80	0,00	0,00	0,00	865,80
Anteilswerte (%)				5,27	0,03	0,22	0,00	0,00	0,00	20,06	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	31,13

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				1,3 FTBL			1,5 FTBL			1,5 TROP 15
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100	20	50	100	
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	18,81	34,50	54,47				
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06							
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73							
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	18,81	34,50	54,45				
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	18,90	34,66	54,72				
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04							
CITALOPRAM BASICS (CTP)	8,80	0,32	79,06							
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74							
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	18,89	34,62	54,67				
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	18,75	33,99	53,94				
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33							
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33							
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72							
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65		43,51	73,21				
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62							
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98							
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92							
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57							
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56							
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50							
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47							
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45							
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45							
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	19,94	43,95	68,10				
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68							
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62							
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95							
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95							
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22							
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87							
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11							
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01							
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85	18,80	34,47	54,43				
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	18,80	34,45	54,39				

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				1,3 FTBL			1,5 FTBL			1,5 TROP
	20	50	100	20	50	100	20	50	100	15
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.							
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	19,94	43,95	68,10				
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	19,94	43,95	68,10				
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	18,81	34,47	54,43				
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64							
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64							
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39							
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32							
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32							
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81							
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64							
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64					120,07	196,25	
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62				56,14	120,59		
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43				54,24	108,52	196,25	
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43				54,24	120,61	216,40	
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84				56,16	120,64	216,40	
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42							
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41				56,16	120,65	216,40	
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38				66,09	135,65	231,43	37,71
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70				54,53	108,52	196,67	
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59				56,17	120,64	216,41	
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			5,60	38,80	63,00	11,30	54,00	85,20	0,10
Anteilswerte (%)				0,20	1,40	2,27	0,41	1,94	3,06	0,00

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,7 FTBL								
	20	30	48	49	50	60	90	98	100			
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.									
CITALOPRAM 1A (CTP)	220,90	7,94	100,00	18,85					34,41			51,79
CITALOPRAM ABZ (CTP)	37,00	1,33	92,06	16,11					34,34			51,72
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)	25,50	0,92	90,73	19,48					37,47			59,29
CITALOPRAM AL (CTP)	271,80	9,77	89,81	16,11					34,34			51,69
CITALOPRAM ARISTO (CTP)		0,00	80,04	16,18					35,13			53,12
CITALOPRAM AWD (CTP)	27,30	0,98	80,04	16,11					34,34			51,69
CITALOPRAM BASIC S (CTP)	8,80	0,32	79,06	19,55					37,51			66,38
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	78,74	53,88					126,62			226,94
CITALOPRAM BETA (CTP)	79,40	2,85	78,58	16,17					34,93			53,10
CITALOPRAM BIOMO (CTP)	177,80	6,39	75,73	16,11					33,75			49,92
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)		0,00	69,33									
CITALOPRAM CT (CTP)	44,90	1,61	69,33	20,63					44,92			75,12
CITALOPRAM DOLOR (CTP)	1,80	0,06	67,72									
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)	1,00	0,04	67,65						43,93			74,15
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)	17,60	0,63	67,62	53,88					126,63			
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)	1,70	0,06	66,98						43,93			74,15
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)	9,80	0,35	66,92	21,55					39,81			67,35
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)	0,20	0,01	66,57									74,39
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)	1,70	0,06	66,56									226,99
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)	0,90	0,03	66,50									75,01
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)	0,60	0,02	66,47									
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)		0,00	66,45									
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)	30,00	1,08	66,45	16,11					34,34			51,69
CITALOPRAM HEXAL (CTP)	408,60	14,69	65,37	20,65					44,93			75,15
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)	1,50	0,05	50,68									
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)	46,50	1,67	50,62	16,18					34,32			51,66
CITALOPRAM ISO (CTP)		0,00	48,95								41,64	
CITALOPRAM JUTA (CTP)	20,40	0,73	48,95	21,53					37,26			59,15
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)	37,40	1,34	48,22	53,88					114,64			205,86
CITALOPRAM KREWEL (CTP)	76,80	2,76	46,87	16,11					34,34			51,69
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)	58,50	2,10	44,11	68,78					141,65			242,00
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)	4,40	0,16	42,01									
CITALOPRAM MYLAN (CTP)	207,20	7,45	41,85		19,47				34,34			51,69
CITALOPRAM NEURAX (CTP)	90,80	3,26	34,40	18,55					34,28	39,98	51,17	51,69

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße				1,7 FTBL								
	20	30	48	49	50	60	90	98	100			
Präparat	Vo in Tsd	%isol.	%kum.									
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14	20,65				44,93			75,15	
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	20,65				44,93			75,15	
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	16,11			33,51	34,34		52,05	51,69	
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64							54,74		
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64	16,11				34,34			51,69	
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39									
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32									
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32	19,48				37,44			59,29	
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81									
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64									
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64									
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62									
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43									
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43									
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84									
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42									
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41									
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38									
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70									
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59									
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			21,10	1,20	0,00	0,00	133,60	0,00	0,00	0,00	266,80
Anteilswerte (%)				0,76	0,04	0,00	0,00	4,80	0,00	0,00	0,00	9,59

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße	Präparat				2,5 FTBL		
		Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100
CITALOPRAM 1A (CTP)		220,90	7,94	100,00	30,87	69,64	109,38
CITALOPRAM ABZ (CTP)		37,00	1,33	92,06			
CITALOPRAM ACTAVIS (CTP)		25,50	0,92	90,73			
CITALOPRAM AL (CTP)		271,80	9,77	89,81	30,87	69,64	109,34
CITALOPRAM ARISTO (CTP)			0,00	80,04	30,96	69,96	110,71
CITALOPRAM AWD (CTP)		27,30	0,98	80,04			
CITALOPRAM BASICS (CTP)		8,80	0,32	79,06			
CITALOPRAM BERAG LUNDBECK (CTP)		4,40	0,16	78,74			
CITALOPRAM BETA (CTP)		79,40	2,85	78,58	30,96	69,92	110,66
CITALOPRAM BIOMO (CTP)		177,80	6,39	75,73	30,79	69,57	108,79
CITALOPRAM CC LUNDBECK (CTP)			0,00	69,33			
CITALOPRAM CT (CTP)		44,90	1,61	69,33			
CITALOPRAM DOLOR (CTP)		1,80	0,06	67,72			
CITALOPRAM EMRA HEXAL (CTP)		1,00	0,04	67,65	32,50	76,61	129,65
CITALOPRAM EMRA LUNDBECK (CTP)		17,60	0,63	67,62			
CITALOPRAM EMRA RATIO (CTP)		1,70	0,06	66,98			
CITALOPRAM ESPARMA (CTP)		9,80	0,35	66,92			
CITALOPRAM EURIM HEXAL (CTP)		0,20	0,01	66,57			
CITALOPRAM EURIM LUNDBECK (CTP)		1,70	0,06	66,56			
CITALOPRAM EURIM RATIO (CTP)		0,90	0,03	66,50			
CITALOPRAM EURIM SANDOZ (CTP)		0,60	0,02	66,47			
CITALOPRAM GERKE LUNDBECK (CTP)			0,00	66,45			
CITALOPRAM HEUMANN (CTP)		30,00	1,08	66,45			
CITALOPRAM HEXAL (CTP)		408,60	14,69	65,37	33,51	78,98	133,66
CITALOPRAM HOLSTEN (CTP)		1,50	0,05	50,68			
CITALOPRAM HORMOSAN (CTP)		46,50	1,67	50,62			
CITALOPRAM ISO (CTP)			0,00	48,95			
CITALOPRAM JUTA (CTP)		20,40	0,73	48,95			
CITALOPRAM KOHL LUNDBECK (CTP)		37,40	1,34	48,22			
CITALOPRAM KREWEL (CTP)		76,80	2,76	46,87			
CITALOPRAM LUNDBECK (CTP)		58,50	2,10	44,11			
CITALOPRAM MTK LUNDBECK (CTP)		4,40	0,16	42,01			
CITALOPRAM MYLAN (CTP)		207,20	7,45	41,85		69,60	109,31
CITALOPRAM NEURAX (CTP)		90,80	3,26	34,40	30,86	69,59	109,25

Quelle:
GKV-Spitzenverband
Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

Preisübersicht zum Wirkstoff Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
 Verordnungen (in Tsd.): 2781,1 (Basis 2008)
 Umsatz (in Mio. EURO): 148,6

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat				2,5 FTBL		
	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	20	50	100
CITALOPRAM RATIO (CTP)	294,80	10,60	31,14			
CITALOPRAM SANDOZ (CTP)	62,00	2,23	20,54	33,51	78,98	133,66
CITALOPRAM STADA (CTP)	74,20	2,67	18,31	30,87	69,64	109,31
CITALOPRAM TAD (CTP)		0,00	15,64			
CITALOPRAM TEVA (CTP)	6,80	0,24	15,64			
CITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (CTP)	2,10	0,08	15,39			
CITALOPRAM WESTEN RATIO (CTP)		0,00	15,32			
CITALOPRAM WINTHROP (CTP)	14,00	0,50	15,32			
CITALOPRAM WOERWAG (CTP)	4,80	0,17	14,81			
ESCITALOPRAM ACA LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,64			
ESCITALOPRAM AXICORP LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	14,64			
ESCITALOPRAM BERAG LUNDBECK (ECTP)	5,40	0,19	14,62			
ESCITALOPRAM CC LUNDBECK (ECTP)		0,00	14,43			
ESCITALOPRAM EMRA LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	14,43			
ESCITALOPRAM EURIM LUNDBECK (ECTP)	39,50	1,42	13,84			
ESCITALOPRAM GERKE LUNDBECK (ECTP)	0,50	0,02	12,42			
ESCITALOPRAM KOHL LUNDBECK (ECTP)	111,90	4,02	12,41			
ESCITALOPRAM LUNDBECK (ECTP)	213,60	7,68	8,38			
ESCITALOPRAM MEVITA LUNDBECK (ECTP)	3,20	0,12	0,70			
ESCITALOPRAM WESTEN LUNDBECK (ECTP)	16,30	0,59	0,59			
Summen (Vo in Tsd.)	2781,10			0,90	8,20	15,10
Anteilswerte (%)				0,03	0,29	0,54

Quelle:
 GKV-Spitzenverband
 Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.10.2009

1.1 Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr
(Tranchen 2010-01 und 2010-03)

Datum:
7. Dezember 2010

Mündliche Sachverständigen-Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2010 beschlossen, zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX und X bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2

- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1
(Neubildung der Gruppe: Citalopram, Escitalopram)

die nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung durchzuführen.

Danach sind vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören.

Die Anhörung findet statt

**am 11. Januar 2011
von 11:00 bis 11:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit ein. An der Anhörung können max. 2 Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Anhörungsberechtigten teilnehmen. Bitte geben Sie auf der beigefügten Teilnahmeerklärung bis zum 14. Dezember 2010 per Fax oder per Post an, welche Sachverständigen an der Anhörung teilnehmen werden. Eine nicht oder

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss „Arzneimittel“ nicht zur Anhörung.

In der Anhörung am 11. Januar 2011 haben Sie die Gelegenheit, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung **zu Ihrem o. g. einzugruppierenden patentgeschützten Wirkstoff** gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Dieses mündliche Statement ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme. Sie können deswegen auch davon ausgehen, dass die im Rahmen des schriftlichen Stellungsverfahren nach § 35 Abs. 2 SGB V eingereichten Stellungnahmen den Mitgliedern des Unterausschusses „Arzneimittel“ bereits bekannt sind und bei der Entscheidung berücksichtigt werden. Sie sollten daher die mündliche Anhörung nutzen, in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren (Stellungnahmefrist 5. März 2010 bzw. 28. Mai 2010) ergeben haben.

Wir möchten Sie bitten, uns im Vorfeld der Anhörung eine schriftliche Zusammenfassung Ihres Statements zur Verfügung zu stellen. Dies kann sowohl per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) als auch per Fax (030 275838205) geschehen. Bitte richten Sie Ihr Statement an die Abteilung Arzneimittel, zu Händen Frau Dr. Mahnecke.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Rückantwort bis spätestens 14. Dezember 2010
(Eine nicht oder verspätet abgegebene Teilnahmeerklärung verpflichtet den Unterausschuss nicht zur Anhörung.)



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Teilnahmeerklärung

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Nina Mahnecke

Telefon: 030 275 838 216
Telefax: 030 275 838 205
E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de
Datum: 7. Dezember 2010

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung von Festbetragsgruppen, hier:

- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1, Stufe 2
(Neubildung der Gruppe: Citalopram, Escitalopram)

am 11. Januar 2011 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss.

Als Sachverständige zur Teilnahme an der mündlichen Anhörung benennen wir:

Name in Blockschrift

Institution

Name in Blockschrift

Institution

Unterschrift

Name in Blockschrift

Institution/Stempel



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Sachverständigenanhörung

nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Änderung
von Festbetragsgruppen der Stufe 2

**hier: Selektive Serotonin-
Wiederaufnahmehemmer, Gruppe 1**
(Bildung der Gruppe: Citalopram, Escitalopram)

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 11. Januar 2011
von 10.56 Uhr bis 11.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lundbeck GmbH**, Hamburg:

Sachverständige: a) Herr Dierk Schoch
b) Herr Markus Kessel

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1: 10.56 Uhr

(Herr Dierk Schoch und Herr Markus Kessel betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Guten Morgen! Herr Schoch und Herr Kessel, herzlich willkommen im Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. Auch Ihnen ein gutes neues Jahr!

Sie haben darum gebeten – das ist aber auch im Gesetz so vorgesehen –, ergänzend zur schriftlichen Stellungnahme eine mündliche Anhörung durchzuführen, bevor wir darüber entscheiden, ob ein Präparat, das zunächst einmal einer Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, eine therapeutische Verbesserung aufweist, wodurch wir dann verpflichtet sind, dieses Präparat aus der Festbetragsgruppe herauszunehmen.

Der Sachverhalt, um den es geht, ist allen bekannt. Von daher brauche ich gar keine große Vorrede. Es geht darum, dass Sie gegenüber einer Beschlussvorlage des Gemeinsamen Bundesausschusses, die Ihnen zur Verfügung gestellt worden ist und in der davon ausgegangen wird, dass die beiden Wirkstoffe Escitalopram und Citalopram vergleichbar sind und auch keine so großen therapeutischen Unterschiede bestehen, dass man sie nicht in eine Festbetragsgruppe hereinnehmen kann, den Standpunkt vertreten, dass doch eine therapeutische Verbesserung einhergehend mit Ihrem Produkt nachweisbar ist. Sie haben das auch schriftlich eingebracht. Die mündliche Anhörung dient jetzt dazu, hier noch weitere bzw. neuere Erkenntnisse, insbesondere solche, die noch nicht schriftlich vorgetragen worden sind, einbringen zu können. Für den Fall, dass vonseiten der Mitglieder des Unterausschusses noch Fragen bestehen, die mit Ihrer Beteiligung zu klären sind, können diese gestellt werden.

Ich wäre dankbar, wenn Sie uns Ihren Vortrag abgeben. Wir werden ihn uns zunächst einmal anhören und dann sehen, wie es weitergeht.

Herr Schoch (Lundbeck):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zu dieser mündlichen Anhörung heute morgen.

Erlauben Sie uns, dass wir uns kurz vorstellen: Mein Name ist Dierk Schoch. Ich bin Geschäftsführer der Lundbeck Deutschland GmbH. Ich bin seit knapp 20 Jahren bei Lundbeck und war in verschiedenen Positionen im In- und Ausland für Lundbeck tätig.

Zu meiner Rechten sitzt Herr Markus Kessel. Er ist in unserem Unternehmen für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln zuständig. Herr Kessel beschäftigt sich seit vielen Jahren mit diesem The-

menfeld und hat unter anderem die IQWiG-Prozesse zur Antidepressiva-Bewertung mitbegleitet.

Vielleicht ein paar Worte zu Lundbeck: Lundbeck Deutschland ist die Tochtergesellschaft der dänischen Lundbeck A/S in Kopenhagen. Die Lundbeck A/S gehört der Lundbeck-Stiftung. Die Lundbeck-Stiftung ist heute einer der größten Förderer von Lehre und Forschung in der Psychiatrie und Neurologie in Nordeuropa und begleitet sehr viele Produkte. Lundbeck ist eine kleine bis mittelständische pharmazeutische Firma. Wir sind weltweit 5.500 Mitarbeiter. Was einzigartig ist: Lundbeck macht nur Psychiatrie und Neurologie. Also alles, was wir tun, hat irgendwie mit dem Gehirn zu tun. Wir sind wohl die einzige Firma, die nur in diesem Bereich tätig ist, wobei das Forschungsgebiet Depression schon immer ein Kerngebiet unserer Aktivitäten war. Seit ungefähr 50 Jahren forschen wir jetzt in den Gebieten Depression und Angsterkrankungen. Dabei sind über die Jahrzehnte viele Standardsubstanzen aus der Lundbeck-Entwicklung gekommen, zum einen das Amitriptylin, das in Deutschland ja sehr stark vertreten ist, dann das Citalopram und natürlich das Escitalopram, um das es heute hier in der Hauptsache geht.

Wir wollen weiterhin in dem Bereich forschen und entwickeln. Die Entwicklung in diesem Bereich ist sehr risikobehaftet, weil die Erkrankungen sehr schwierig sind und die Substanzen in der späten Phase der Entwicklung sehr oft doch irgendwelche Nebenwirkungen zeigen. Wir denken, dass gerade bei Depression die medikamentöse Therapie noch lange nicht optimal ist, dass wir weiterhin sowohl nach Verbesserungen auf der Wirksamkeitsseite suchen als auch für eine bessere Verträglichkeit und Sicherheit sorgen sollten.

Zur Depression: Die Depression ist eine sehr häufige und schwierig zu behandelnde, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Im Moment leiden in Deutschland circa 4,6 Millionen Menschen an einer Depression, das sind etwas mehr als 5 Prozent der Bevölkerung. Die Patienten empfinden eine extreme Hoffnungslosigkeit, Niedergeschlagenheit und Lebensmüdigkeit. Pro Jahr begehen circa 10.000 Menschen in Deutschland Suizid, unter anderem, weil die Depression bei diesen Patienten nicht optimal behandelt wird.

Depression ist gleichzeitig auch eine sehr komplexe Erkrankung, nicht ein Patient gleicht dem anderen. Man nennt Depression deshalb oft auch die Erkrankung der tausend Gesichter. Sie erfordert beim Arzt sehr viel Erfahrung, wie die Patienten zu behandeln sind, und normalerweise ist eine individuelle Behandlung der Patienten nötig, weil eben ganz verschiedene Typen von Patienten mit einer Depression beim Arzt auftauchen.

Depressionspatienten lassen sich einteilen in Subtypen, zum einem vor allem nach dem Schweregrad leicht, mittel oder schwer depressiv. Wir wollen in unserem Vortrag speziell auf die schwer depressiven Patienten eingehen. Wir wollen weiterhin auf Patienten mit Depression und zusätzlicher Angstsymptomatik und auf Patienten mit Depression und zusätzlicher Störung des Schlafs eingehen.

Zu den primären Therapiezielen in der medikamentösen Depressionsbehandlung: Hier ist zuerst einmal die Wirksamkeit zu nennen. Man möchte schnell eine überlegene Verbesserung der Symptome der Depression, vor allem natürlich eine Stimmungsaufhellung. Das sollte möglichst schnell erfolgen, weil ein schneller Wirkeintritt eine bessere Prognose für die langfristige Behandlung ergibt und weil nur bei einem schnellen Wirkeintritt sichergestellt werden kann, dass eventuelle Psychotherapien, zu denen sich der Patient ja öffnen muss, sehr bald angefangen werden können. Natürlich sollte das dann alles möglichst nebenwirkungsfrei und sicher in der Anwendung sein.

Wir sind der Überzeugung, dass wir im laufenden Festbetragsverfahren die Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram genau in Bezug auf diese primären patientenrelevanten Therapieziele belegt haben. Wir haben für Escitalopram ein Paket von Studien und Vergleichsstudien vorgelegt, wonach Escitalopram im Bereich Depression, aber darüber hinaus vielleicht auch außerhalb der Indikation einzigartig ist. Nach unserer Überzeugung ist die therapeutische Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram in unserer Stellungnahme vom März 2010, die Ihnen vorliegt, sowie in dem dazugehörigen Amendment vom September 2010 nach § 35 SGB V überzeugend belegt. Wir sind der Auffassung, dass Escitalopram daher nicht mit Citalopram in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden kann.

Wie haben wir das belegt?

Erstens. Wir haben Studien vorgelegt, einmal direkte Vergleichsstudien, auch zwei Vergleichsstudien mit einer Überlegenheitshypothese. Wir haben des Weiteren systematische Übersichtsarbeiten vorgelegt, unter anderem eine Meta-Analyse der Cochrane Collaboration. Wir haben hier also Studien der Evidenzlevel Ia und Ib vorgelegt. Alle Studien sind in Bezug auf Design und Durchführung von höchster Qualität und berücksichtigen die Kriterien von GCP, ICH und natürlich alle verschiedenen Ethikvoten in den betroffenen Ländern. Alle Publikationen sind aus Peer-reviewed Journals, bewertet nach den Standards von Jadad und CONSORT.

Zweitens. Wir haben anerkannte, patientenrelevante Parameter zur Bewertung benutzt, vor allem Remission, zweitens Response und drittens Verbesserung der depressiven Symptomatik vom Studien-

anfang zum Studienende. Diese Parameter wurden auch vom IQWiG in den G-BA-Aufträgen zur Bewertung von Antidepressiva benutzt.

Drittens. Zur Bewertung der klinischen Relevanz haben wir wiederum die Kriterien des IQWiG herangezogen plus andere international anerkannte Kriterien. Wir sind somit überzeugt, dass wir die Anforderungen im Sinne des G-BA und im Sinne des Gesetzgebers gemäß SGB V erfüllt haben, aber auch die Anforderungen, die schon im AMNOG definiert sind, und dass wir die Überlegenheit von Escitalopram damit dargestellt haben.

Im Folgenden wollen wir Ihnen neue Evidenzen vorstellen, die zum Zeitpunkt unserer Stellungnahme noch nicht zur Verfügung standen:

Erstens klinische Daten. Wir haben eine neue Meta-Analyse gemacht, weil eine neue Vergleichsstudie aus China dazugekommen ist, und diese in die Berechnungen einbezogen.

Zweitens wollen wir noch einmal Auswertungen zu den Subtypen beleuchten. Auch hier haben wir neue Daten.

Drittens haben wir, weil das in diesem Fall natürlich sehr wichtig ist, neue Evidenzen zur pharmakologischen Unterschiedlichkeit von Escitalopram und Citalopram mitgebracht.

Am Ende wollen wir ganz kurz noch darstellen, wie sich diese positiven Ergebnisse im Versorgungsalltag niederschlagen.

Wir möchten mit einem ganz wichtigen Punkt starten. Wenn man zwei Substanzen miteinander vergleicht, ist natürlich von Bedeutung, welche Dosen man miteinander vergleicht. So ist die Frage der adäquaten Dosierung in den Vergleichsstudien ganz zentral. Für weitere Ausführungen zu diesem Punkt möchte ich gerne an Herrn Kessel weitergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Kessel bitte.

Herr Kessel (Lundbeck):

Herr Dr. Hess! Meine Damen und Herren! Auch von mir einen herzlichen guten Morgen und ein frohes neues Jahr! Herr Schoch hat gerade die Frage der adäquaten Dosierung angesprochen. Für Escitalopram gilt, dass die adäquate Dosierung bei 20 mg pro Therapietag liegt, bei Citalopram sind es 40 mg. Laut Fachinformation Citalopram können bis zu 60 mg dosiert werden. Klinische Studien zeigen aber, dass 40 mg Citalopram sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Verträglichkeit gegenüber der 60 mg-Dosierung überwiegt. Die Daten sind auch in den Unterlagen zusammengetragen, die wir in der vergangenen Woche an den Gemeinsamen Bundesausschuss geschickt haben; sie finden sich auf Folie 2 der kurzen Präsentation. Hinsichtlich der

Wirksamkeit sind Daten zur Verbesserung der depressiven Symptomatik bei 40 mg und 60 mg und zur Response-Rate, also dem Absinken auf mindestens die Hälfte des Ausgangswertes, dargestellt. Hinsichtlich der Verträglichkeit finden sich Daten, die zeigen, dass signifikant unerwünschte Ereignisse unter 40 mg weniger häufig auftreten als unter 60 mg und dass die Rate der Studienabbrecher unter 40 mg niedriger ist als unter 60 mg. Von daher ist aus unserer Sicht die 40 mg-Dosierung die adäquate Höchstdosis pro Therapietag. Entsprechend wurden sämtliche klinische Studien mit adäquaten Vergleichsdosierungen durchgeführt. Damit sind auch die Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA eingehalten.

Ich möchte nun im Weiteren auf die klinischen Ergebnisse zu sprechen kommen. Wir haben bereits mit der Stellungnahme im März sowohl auf Basis der höchsten Evidenzlevel, das heißt auf Basis systematischer Übersichtsarbeiten, aber auch auf Basis von Überlegenheitsstudien den therapeutischen Nutzen von Escitalopram belegt. Wir haben dabei die relevanten Endpunkte verwendet, das heißt die Veränderung der Depression von Studienbeginn zu Studienende. Da werden Gruppen von Patienten miteinander verglichen, die entweder Citalopram oder Escitalopram erhalten.

Wir haben weiterhin patientenindividuelle Zielgrößen dargestellt. Das sind einmal Response und Remission. Response – ich sagte es eben – bezeichnet das Absinken des Schweregrades um mindestens 50 Prozent. Remission bezeichnet das Sinken unter eine definierte Schwelle, unter einen Grenzwert, den man sicherlich als Depressionsschwelle bezeichnen kann. Nicht zuletzt ist aber auch der schnelle Wirkeintritt eine Zielgröße.

Mit letzterem möchte ich gerne beginnen, denn sowohl für Patienten als auch für Behandelnde ist die schnelle Rückmeldung, dass die gewählte Therapie wirksam ist, besonders wichtig: für den Patienten, weil sehr schnell spürbar ist, dass sich die depressive Symptomatik verbessert; für den Behandelnden, weil es eine Rückmeldung gibt, dass das initial gewählte Therapeutikum anschlägt. Die Depressionstherapie ist ja nicht nur medikamentös zu betrachten – Herr Schoch hat es gerade angesprochen –, sondern vor allem auch nichtmedikamentös. Viele, gerade schwer depressive Patienten, müssen zunächst in ein Stadium der Verbesserung kommen, bevor man weitere nichtmedikamentöse Therapieoptionen in einem ganzheitlichen Behandlungskonzept anwenden kann. Unter Escitalopram ist bereits nach einer Woche Therapie ein signifikanter Unterschied zu Placebo darstellbar. Bei Citalopram-Behandlung ist dies nach sechs Wochen, in anderen Studien erst nach acht Wochen darstellbar. Dieses Zeitfenster ist aus unserer Sicht ein bedeutender Vorteil von Escitalopram.

Herr Schoch sprach gerade an, dass im vergangenen Jahr eine neue Publikation veröffentlicht wurde. Es handelt sich um eine Vergleichsstudie mit einer Nichtunterlegenheitshypothese, die in China durchgeführt wurde. Diese Studie kann in systematische Übersichtsarbeiten oder Meta-Analysen einbezogen werden. Das haben wir in diesem Jahr gemacht und haben in der vergangenen Woche dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Meta-Analyse, die wir in unserer Darstellung als Lundbeck 2011 bezeichnet haben, zugeschickt. Diese Meta-Analyse umfasst nun sieben direkte Vergleichsstudien. Die Ergebnisse sehen Sie auf den Folien 3 bis 5. Dort sind Response, Remission und Veränderung der depressiven Symptomatik dargestellt. Alle Ergebnisse dieser Lundbeck 2011-Meta-Analyse bei den genannten drei Zielgrößen sind statistisch signifikant zugunsten von Escitalopram.

Die Odds Ratios, ausgewiesen bei Response bzw. Remission, drücken die Wahrscheinlichkeit aus, dass unter Escitalopram das erwünschte Therapieziel häufiger eintritt. Wir sehen bei Response, also dem Absinken um mindestens die Hälfte, eine um circa 40 Prozent höhere Wahrscheinlichkeit, dass das Therapieziel erreicht wird. Bei dem Zielkriterium Remission ist sogar die Wahrscheinlichkeit doppelt so groß wie unter Citalopram. Die Werte im Verlauf von Studienbeginn bis Studienende entsprechen von der Größenordnung denen, die beispielsweise auch im Cochrane Review – das ist die mit Cipriani 2009 bezeichnete Arbeit – dargestellt sind.

Damit bestätigt diese neue Meta-Analyse im Grunde einerseits die Ihnen bereits vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten aus unserer Stellungnahme von März 2010 sowie andererseits auch die Ergebnisse der Überlegenheitsstudien, die ja zu dem Ergebnis kamen, dass Escitalopram die überlegene Therapieform ist. Etwas greifbarer dargestellt bedeuten die Daten zu Response und Remission, dass von einer Patientengruppe mit beispielsweise 100 Erkrankten unter Escitalopram im Vergleich zu Citalopram 15 Patienten zusätzlich von dieser Therapie profitieren, also 1 Prozentpunkt Unterschied von 15 Prozentpunkten zusätzlich.

Was heißt das nun einerseits für den Patienten, diese Therapieziele zu erreichen, aber auch andererseits für die Sozial- bzw. Versicherungsgemeinschaft? Wir wissen, dass das Erreichen von Remission und Response damit verbunden ist, dass in der Folge weniger medizinische Leistungen in Anspruch genommen werden, das heißt weniger AU-Tage, weniger Krankengeldtage. Eine Untersuchung aus Schweden aus dem Jahr 2006 zeigt, dass mit dem Eintreten des Zielkriteriums Remission durchschnittlich 22 AU-Tage weniger pro Patient anfallen. Darüber hinaus weiß man, dass mit höheren Werten bei diesen Zielgrößen auch weniger stationäre Einweisungen verbunden sind. Stationäre Einweisung ist,

was die direkten Kosten der Depressionsbehandlung in Deutschland betrifft, der größte Kostenblock. Circa 50 Prozent der Ausgaben, die die GKV aufgrund von Depression zu leisten hat, werden wegen stationärer Behandlung ausgegeben.

Nicht zuletzt ist das Erreichen von Remission und Response aber auch wichtig für Patienten, die stationär in Kliniken aufgenommen sind. Wir wissen aus einer Studie aus Bayern, dass dort Patienten unter Escitalopram um durchschnittlich elf Tage geringe Liegezeiten in Kliniken hatten als unter Citalopram.

In der Summe bedeutet das Erreichen von Remission und Response eine sehr gute Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf bei den Patienten, denn es gilt ja zu verhindern, dass Patienten wiederholt depressive Episoden entwickeln, da nach der dritten Episode von einer Chronifizierung zu sprechen ist, was, wenn man Leitlinien befolgt, eine lebenslange Therapie bedeutet. Nicht zuletzt korrelieren Remission und Response mit dem positiven Aspekt, dass diese Patienten deutlich weniger suizidale Gedanken haben.

Vor dem Hintergrund dieser klinischen Daten ist aus unserer Sicht der therapierelevante höhere Nutzen von Escitalopram belegt. Aus unserer Sicht ist es eine zweckmäßige Therapie, was im Sinne des SGB V bedeutet, dass die beiden Substanzen nicht in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden können.

Herr Schoch sprach gerade an, dass Depression eine sehr komplexe Erkrankung ist. Wir haben in der Stellungnahme vom März bereits die Subgruppen der schwer Depressiven angesprochen. Ich möchte noch zwei kurze Ausführungen zu Patienten mit Angst- und auch Schlafstörungen machen.

Bei den schwer Depressiven – das noch einmal zu erwähnen ist mir besonders wichtig – zeigt Escitalopram in der Zielgröße Response signifikante Überlegenheit; bei Citalopram hingegen ist der Effekt gegenüber Placebo nur noch numerisch. Das heißt, gerade bei den schwer depressiven Patienten sehen Sie keine signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Placebo. Dies ist insofern bedeutsam, weil schwer Depressive nicht nur wegen der Ausprägung der Symptomatik, sondern auch wegen der hohen Wahrscheinlichkeit, stationär aufgenommen werden zu müssen, insbesondere aufgrund suizidaler Gedanken, eine besonders sensible Patientengruppe darstellen. Mehr als 60 Prozent der in Deutschland stationär behandelten Patienten werden wegen schwerer Depression in Verbindung mit suizidalen Gedanken behandelt.

Die systematische Übersicht auf Folie 6 der Unterlagen zeigt, welche unterschiedlichen Therapieerfolge unter Escitalopram und Citalopram bei Patienten eintreten, die sowohl an Depressionen als auch

an ausgeprägten Angststörungen leiden. Angststörungen werden regelhaft beispielsweise auf dem MADRS-Score miterfasst. Das ist ein Score, mit dem man die Schwere der Depression und die Symptomausprägung misst. Man sieht, dass diese Patienten relevant von Escitalopram-Behandlung profitieren. Dargestellt sind hier die Unterschiede im Studienverlauf anhand der klassischen Parameter von Studienbeginn bis Studienende; und diese Unterschiede sind relevant zugunsten von Escitalopram.

Das gleiche Bild sehen Sie bei der Patientengruppe, die depressiv ist und gleichzeitig Schlafproblematiken hat. Auch Schlafstörungen werden regelhaft bei der Erhebung der Depression miterfasst; das sind entweder Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder auch frühes Erwachen. Gerade bei Letzterem spricht man auch von dem Morgentief, da depressive Patienten in dieser Tagesphase häufig sehr stark von suizidalen Gedanken bewegt werden. Auch hier sehen Sie über den Therapieverlauf eine Ausprägung zugunsten von Escitalopram in einer klinisch relevanten Größenordnung.

Die Erklärung für diese Überlegenheit bietet letzten Endes die Pharmakologie. Ursache der Depression ist im Grunde ein Serotoninmangel im synaptischen Spalt. Das Therapieziel in der Behandlung mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ist, den Serotonintransporter zu blockieren. Escitalopram und Citalopram gehören beide zur Wirkstoffgruppe der SSRI. Citalopram ist das racemische Gemisch von Enantiomeren, Escitalopram ist die linksdrehende Enantiomerform. Relevante Unterschiede sind darin begründet, dass die R-Komponente im racemischen Gemisch nicht inaktiv ist, sondern ebenfalls an diesen Serotonintransporter bindet und im Grunde den Verschluss dieses Serotonintransporters, um den es therapeutisch geht, beeinträchtigt. Möglicherweise handelt es sich beim Vergleich von Escitalopram und Citalopram um eine der wenigen, vielleicht sogar die einzige Ausnahme, dass ein Enantiomer klinisch derart relevant dem Racemat überlegen ist. Aktuelle pharmakologische Arbeiten, die Ihnen auch in der vergangenen Woche zugesandt wurden, bestätigen dies noch einmal, nämlich sowohl die unterschiedliche Bindung der Komponenten am Serotonintransporter als auch insbesondere die daraus resultierenden pharmakologischen Effekte. Höhere Dosierungen von Citalopram können dies nicht kompensieren, da insbesondere die R-Komponente von Citalopram eine längere Eliminationshalbwertszeit hat, das heißt, über die Therapiedauer reichert sich das R-Citalopram an, sodass diese negativen Aspekte kontinuierlich auf den Serotonintransporter wirken.

Dies sind so weit meine Ausführungen zum klinischen Teil. Ich möchte nun noch einmal das Wort an Herrn Schoch übergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Kessel. – Herr Schoch.

Herr Schoch (Lundbeck):

Danke. – Aufgrund der gezeigten Datenlage sind wir der Überzeugung, dass wir hier ein einzigartiges Paket haben, dass wir alle Standards, sowohl nationale als auch internationale, erfüllt haben, und meinen, dass Escitalopram nicht mit Citalopram zusammengefasst werden sollte.

Wir haben in Europa die Situation, dass die klinische Bedeutung und die Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram von mehreren führenden staatlichen Bewertungsinstitutionen anerkannt wurde, vor allem in Frankreich, in Schweden und in Norwegen, aber auch in anderen Ländern.

Erlauben Sie mir, kurz auszuführen, was die Konsequenz für uns wäre, wenn Sie sich entscheiden würden, hier doch einen Festbetrag einzuführen. Der Preisunterschied zwischen Escitalopram und Citalopram ist sehr, sehr groß. Die Einordnung in eine Festbetragsgruppe würde für uns eine Preisabsenkung um 80 Prozent bedeuten. Das ist in der Höhe für ein forschendes Unternehmen, das Lundbeck ja ist, nicht tragbar. In der Konsequenz müsste dann also ein Patient, der momentan das therapeutisch überlegene Escitalopram bekommt, eine Zuzahlung von 100 bis 150 Euro pro Quartal leisten. Könnte er diese nicht leisten, müsste er auf eine Alternativtherapie umgestellt werden.

Wir wissen von Daten aus den USA, wo Patienten aus nichtmedizinischen, nämlich monetären Gründen umgestellt werden, dass das Risiko bei einer Umstellung von Escitalopram auf ein anderes Antidepressivum im Verlauf um 100 Prozent, also um das Doppelte, und das Risiko einer ambulanten Notfallbehandlung wegen Depression um 60 Prozent steigt. Wir haben im Moment in Deutschland circa 150.000 GKV-Patienten im Monat mit Escitalopram. Die Mehrzahl dieser Patienten sind Patienten, die vorher schon mit anderen SSRI therapiert wurden, sehr oft mit Citalopram, weil das die größte entsprechende Substanz ist, und dann ganz bewusst auf Escitalopram umgestellt werden, weil einfach der Erfolg mit der Vormedikation nicht gegeben war. Die Rückumstellung auf Citalopram hätte aus unserer Sicht ganz schwere negative Folgen.

Über diese akute Umstellungsproblematik hinaus würde Escitalopram für Patienten, bei denen eine entsprechende Indikation neu diagnostiziert wird, nicht mehr zur Verfügung stehen. Das hieße, dass die Substanz, die einen belegten erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Leitsubstanz Citalopram hat und gleichzeitig auf der Nebenwirkungs- und Sicherheitsseite keine Nachteile, sondern tendenziell eher Vorteile gegenüber den Wettbewerbern am Markt hat, nicht mehr zur Verfügung stünde.

Weiterhin wurde, wie wir über die Jahre gesehen haben, die Substanz Escitalopram von deutschen Ärzten sehr bewusst eingesetzt. Diese Substanz ist also keine große Substanz in Deutschland, nur circa 6 Prozent der Verordnungen von modernen Antidepressiva gehen auf das Konto von Escitalopram. Es wurde also immer sehr bewusst überlegt, welcher Patient wirklich davon profitiert, welcher Patient es wirklich braucht.

Wir sehen die sich daraus ergebenden Folgen als sehr schwerwiegend angesichts der Schwere der Erkrankung mit potenziell lebensbedrohenden Indikationen in Form der vielen Suizide. Wir von Lundbeck möchten im Interesse der Patienten mit dieser schweren Erkrankung vermeiden, dass so etwas passiert. Wir hoffen sehr, dass unser Datenpaket Sie überzeugen kann und wir hier im Sinne der Patienten zu einer konstruktiven Lösung kommen können.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen natürlich für alle Fragen zur Verfügung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ihnen, Herr Schoch und Herr Kessel, herzlichen Dank für Ihren Vortrag.

Ich gebe die Möglichkeit, Fragen zu stellen. – Bitte, Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Herr Kessel, Sie haben gesagt, dass die richtige Dosis von Citalopram eigentlich 40 mg ist. Warum gibt es dann 60 mg in Deutschland auf dem Markt?

Herr Kessel (Lundbeck):

Ich versuche, diese Frage zu beantworten. Sollten mir die Antworten ausgehen, wird Herr Schoch mich unterstützen.

Mit der Zulassung seinerzeit sind mehrere Dosierungen getestet worden, also 10 mg, 20 mg, 40 mg und auch 60 mg jeweils gegen Placebo. Die Zulassungsbehörden sind zu dem Ergebnis gekommen, dass auch 60 mg ein Nutzen-Risiko-Verhältnis haben, das positiv ist. Die Zulassungsbehörden haben aber nie den Vergleich zwischen 60, 40 und 20 mg etc. gezogen. Die Studie von Feighner und Overø, die ich angesprochen habe, bringt im Grunde einen Vergleich der jeweiligen Dosierarme. Man sieht an der Ausprägung, dass im Endeffekt 40 mg genauso wirksam und sehr viel besser verträglich sind als 60 mg.

Frau Dr. Grell:

Ich würde gerne noch einmal nachfragen: Dann müssten Sie doch eigentlich die 60 mg vom Markt nehmen?

Herr Kessel (Lundbeck):

Lundbeck hatte nie eine 60 mg Citalopram-Tablette angeboten.

Frau Dr. Grell:

Steht aktuell in Ihren Fachinformationen drin.

Herr Kessel (Lundbeck):

Ja, als Dosis. Aber eine solche Tablette als Einzeldosis hatten wir nie angeboten. Sie gibt es von Generika-Anbietern. Aber wir hatten von Anfang an nie die 60 mg angeboten. Natürlich werden im Bereich Psychiatrie die Patienten oft, wie gesagt, sehr individuell behandelt. Es gibt vielleicht oder wahrscheinlich einige Patienten, die auch von der 60 mg-Dosis profitieren. Diese wurde im Zuge der erstmaligen Zulassung erlaubt, spielt aber im Versorgungsalltag praktisch keine Rolle. Nur circa 1 Prozent der Patienten in Deutschland werden mit Citalopram 60 mg behandelt.

Frau Dr. Grell:

Wenn man sich die neu von Ihnen eingereichte Studie anschaut, dann stellt man fest, dass die durchschnittlichen Dosiswerte von 13,9 mg Escitalopram und 27,6 mg Citalopram weit weg von der von Ihnen angegebenen Zieldosis von 20 bzw. 40 mg sind, bei Citalopram sogar deutlich weiter als bei Escitalopram.

Herr Kessel (Lundbeck):

Die Werte, die Sie ansprechen, resultieren aus einer bestimmten Studie. Die adäquate Dosierung bedeutet bei Citalopram eine Dosierung von 40 bzw. 20 mg und bei Escitalopram eine Dosierung von 20 bzw. 10 mg. Das heißt, bei der unterschiedlichen Wahl verschiedener Dosen ist darauf zu achten, dass die Verhältnisse adäquat sind.

Sie haben aber recht, dass man in der einen Studie auf entsprechende Durchschnittswerte kommt. Das liegt daran, dass die Ärzte in dieser Studie nach vier Wochen aufdosieren konnten. Entscheidend aus unserer Sicht ist im Grunde das ganze Spektrum an möglichen Dosierungen. In dem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie hoch die dementsprechend adäquate Tageshöchstdosis ist und wie sie bei diesen beiden Wirkstoffen aussieht.

Frau Dr. Grell:

Wäre nicht das realistischere Design, um einen dosisfairen Vergleich zu erhalten, dass man die Dosismenge offen lässt und einfach bis zum Response auftitriert, so wie es ja auch die Fachinformation vorschlägt?

Herr Kessel (Lundbeck):

Es gibt ja Studien in dem systematischen Übersichtspaket, die eine Titration, eine Anpassung der Dosierung im doppelblinden Design zulassen, wenn

der Patient und auch der behandelnde Arzt zu dem Ergebnis kommen, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Response ist häufig ein sekundärer Endpunkt. Dieser wird erreicht, wenn der Patient in seiner Depressivität unter den besagten Schwellenwert, in diesem Falle von 50 Prozent zum Ausgang, fällt. Die Studien gleichermaßen zeigen – das gilt sowohl für Studien mit einer festen als auch einer flexiblen Dosierung –, dass die Response erreicht wird. Im realen Versorgungsalltag ist es natürlich so, dass regelhaft patientenindividuell geprüft wird, ob die gewählte Therapie den gewünschten Erfolg bringt, und, falls nicht, entsprechend nachjustiert wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen?

Frau Dr. Grell:

Wenn ich darf.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, gerne.

Frau Dr. Grell:

Die Arbeiten von Ou oder auch Yevtushenko sind ja im Ausland entstanden, in China und in Russland. Da stellt sich für mich die Frage: Inwieweit sind bei einer so kulturell akzentuierten Erkrankung wie der Depression die Populationen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar? Dazu würde ich gerne Ihre Meinung hören und auch dazu, inwieweit die gewählten Skalen eigentlich ausreichend transkulturell validiert sind.

Herr Kessel (Lundbeck):

Die beiden Studien, die Sie gerade angesprochen haben, sind wie viele andere Arbeiten nicht in Deutschland, sondern im Ausland gelaufen; die meisten natürlich eher in den USA oder in Teilen innerhalb Europas. Von den beiden genannten Arbeiten ist aus unserer Sicht zumindest die Yevtushenko-Arbeit sehr wohl übertragbar. Bei deren Patienten handelt es sich um eine mit der Bevölkerung, wie sie hier in diesen Breitengraden lebt, vergleichbare Gruppe. Bei der Arbeit aus China sind ausschließlich chinesische Patienten eingeschlossen worden. Aus unserer Sicht kann diese Studie in einer Meta-Analyse verwendet werden, und zwar, wenn man so will, in einer Art Vergleichs- bzw. Sensitivitätsanalyse zu den bereits vorliegenden Analysen.

Zur Arbeit von Yevtushenko: Die Cochrane Collaboration hat in der Publikation von Cipriani aus 2009 diese Arbeit in die Meta-Analyse miteinbezogen; sie wurde bewertet. Wir haben seinerzeit, als wir uns an den Stellungnahmeprozessen im Rahmen der IQWiG-Bewertung zu Antidepressiva beteiligt haben, eine Sensitivitätsanalyse ohne die

Yevtushenko-Arbeit eingereicht, also eine Meta-Analyse aus den damals vorliegenden fünf direkten Studien ohne die Yevtushenko-Arbeit. Auch da sind die Ergebnisse in den Kriterien Response und Remission konsistent, das heißt signifikant zugunsten von Escitalopram.

Frau Dr. Grell:

Ich hatte noch nach der Validierung der Messinstrumente gefragt.

Herr Kessel (Lundbeck):

Die Messinstrumente in der Yevtushenko-Arbeit sind validiert. Bei der chinesischen Arbeit muss ich davon ausgehen, dass sie validiert sind. So gibt es zumindest die Publikation her.

Aber Sie können im Grunde sowohl die Meta-Analyse Lundbeck 2009, wo diese chinesische Studie einbezogen wurde, als auch die in den systematischen Übersichten dargestellten Ergebnisse der vorherigen Meta-Analysen miteinander vergleichen. Selbst wenn Sie Zweifel hätten, dass dort Instrumente für das chinesische Klientel nicht validiert wären, ergibt sich anhand der anderen systematischen Übersichten nach wie vor ein konsistentes Bild.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Schaaber.

Herr Schaaber:

Meine erste Frage: Sie haben mehrfach betont, wie wichtig die Verhinderung von Suiziden und Suizidversuchen ist. Dazu haben Sie aber keine Daten vorgelegt. Oder habe ich da etwas übersehen?

Herr Kessel (Lundbeck):

Wir haben Daten vorgelegt, was die Verbindung zwischen den Kriterien Remission und Response und der Frage der Suizidalität bedeutet. Von klinischen Studien, auf die wir uns hier maßgeblich fokussieren, sind im Grunde Patienten, die zu Studienbeginn eine potenzielle Suizidalität erkennen lassen, per se auszuschließen. Kein Ethikvotum der Welt würde zulassen, solche Patienten in randomisierte klinische Studien miteinzuschließen.

Herr Schaaber:

Verstehe ich es richtig, dass Sie solche Daten nicht haben bzw. nicht vorgelegt haben?

Meine zweite Frage ist eine Verständnisfrage zur Arbeit von Yevtushenko. Da steht drin, dass nach der ersten Woche alle 322 Patienten bis zum Ende der Studie teilgenommen haben – wörtlich –: „No patients were reported as noncompliant.“ Verstehe ich es richtig, dass wirklich keiner dieser 322 Patienten vor Ende der Untersuchung ausgeschieden ist?

Herr Kessel (Lundbeck):

Bei dieser Studie handelt es sich um eine von Lundbeck unabhängige Studie. Lundbeck war nicht Sponsor dieser Studie. Deswegen können wir uns auch nur auf das beziehen, was in dieser Publikation ausgeführt ist. Aus dieser Publikation geht genau das hervor, was Sie zitiert haben. Möglicherweise ist das dem besonderen Versorgungskontext geschuldet. Nichtsdestotrotz ist aus unserer Sicht wichtig, wie sich die beiden Behandlungsarme Citalopram versus Escitalopram – es war ja eine doppelblinde Studie, die entsprechend bewertet wurde – zu Studieneende darstellen.

Herr Schaaber:

Der Grund, warum ich nachfrage, ist, dass dies die erste Studie ist, in deren Verlauf, wenn ich das richtig interpretiere, keiner der Patienten auf die eine oder andere Art ausgestiegen ist. Das finde ich, ehrlich gesagt, ein bisschen überraschend.

Herr Schoch (Lundbeck):

Vielleicht dazu ein Hinweis: Das war für die Vergleichssubstanz genauso der Fall. Von daher ist es nicht nur für Escitalopram, sondern auch für die beiden Arme mit Citalopram der Fall, dass keine Patienten aus der Studie ausgeschieden sind.

Herr Schaaber:

Meine Überraschung ist dadurch nicht wirklich beseitigt. Ich frage mich, ob das tatsächlich plausibel ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Ich habe eine Frage zu einem Aspekt der Studie von Lader et al., 2005, der auf Folie 7 dargestellt ist. Könnten Sie noch einmal sagen, welche drei klinischen Studien da Eingang gefunden haben und ob die Patienten mit Schlafstörungen eine a priori definierte Subgruppe in den jeweiligen Studien waren?

Herr Kessel (Lundbeck):

Das sind die Arbeiten von Burke, Rapaport und Lepola. Sie sind in der Publikation in der Tabelle auf Seite 350 dargestellt.

Die Subgruppen sind auf der MADRS-Skala definiert. Dort gibt es Icons, dort gibt es Cluster, unter denen sich unter anderem auch der Cluster 3 „Schlaf“ befindet. Die Analyse ist eine retrospektive.

Frau Dr. Steiner:

Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Hansen.

Herr Dr. Hansen:

Könnte es sein, dass Sie in einem zweiten Anlauf Citalopram nicht mehr auf den Markt bringen würden, weil vielleicht unter Auspizien des AMNOG oder Ähnlichem Sie die Zulassungsforschung so weit treiben würden, dass Sie eine aus Ihrer Sicht bestehende, mich allerdings nicht überzeugende Differenzierung zwischen Citalopram und Escitalopram ausforschen würden, statt wie jetzt erst eine Substanz isoliert auf den Markt zu bringen, den Patentablauf abzuwarten und dann erst die andere, nämlich Escitalopram, anzubieten?

Zum Zweiten – ich kann mir eine Anmerkung zu Ihren abschließenden Ausführungen zu den apokalyptischen Auswirkungen auf die Patienten nicht verkneifen –: Wie würden Sie denn gegenüber der jetzigen Situation, in der der Preis für Escitalopram in der Festbetragsgruppe um 80 Prozent sinken würde, angesichts der Studienlage rechtfertigen, weiterhin aufrechtzuerhalten, dass Escitalopram 350 Prozent teurer ist? Ihre mehrfach zum Ausdruck gebrachten ethischen Ansprüche kollidieren hier, glaube ich, mit der Realität, indem Sie androhen, dass Sie Ihrerseits keine Möglichkeit zur Preisflexibilität sehen bzw. diese nicht realisieren wollen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Schoch.

Herr Schoch (Lundbeck):

Das sollte keine Androhung sein, sondern nur die Realität darstellen, in der wir sind.

Zur ersten Frage, ob man Citalopram heute noch entwickeln würde: Als Citalopram als Antidepressivum entwickelt wurde, gab es einfach noch nicht die technischen Möglichkeiten, die beiden Enantiomere voneinander zu trennen. Es gab zu der Zeit auch keinen Hinweis, dass es eine Interaktion zwischen den beiden Enantiomeren gibt. Von daher war damals die Fragestellung nicht relevant. Wenn man heute vor der Entscheidung stünde, würde man natürlich Escitalopram entwickeln, weil es ganz klar die potentere Substanz ist.

Zur Frage der prozentualen Unterschiede beim Preis: Es ist einfach für eine forschende pharmazeutische Firma nicht möglich, weiterhin Forschung auf einem Preisniveau zu betreiben, das von Generika-Firmen bestimmt wird. Wir benötigen eine ganz andere Unterstützung für die Entwicklung der Substanzen. So bestätigt auch das weltweite Preisniveau die mit Escitalopram verbundene Innovation und Überlegenheit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Eine weitere Wortmeldung. Frau Faber.

Frau Dr. Faber:

Nur die kurze Anmerkung, dass es schon als Bedrohung zu verstehen ist, wenn Sie den Patienten mitteilen, dass Sie zukünftig bis zu 150 Euro zuzahlen müssen.

Konsequenterweise stellt sich für mich im Anschluss an die Frage von Frau Grell, warum Sie bei Citalopram noch 60 mg als Maximaldosis angeben, auch die Frage, warum Citalopram, wenn es da bei einer Patientengruppe mit dieser schweren Erkrankung, wie Sie selber ausgeführt haben, Aspekte gibt, wo es sich nicht von Placebo unterscheidet, noch auf dem Markt ist.

Herr Schoch (Lundbeck):

Erst einmal hat man, wie gesagt, als die Zulassung erfolgt ist, all diese Daten in der Genauigkeit nicht gehabt.

Zweitens ist es sehr individuell, was für einen Patienten gut ist. Die Zahlen, die wir nennen, sind ja immer Durchschnittswerte. Es gibt durchaus Patienten, die neben Depression auch noch andere Indikationen wie komorbide Erkrankungen haben und vielleicht Citalopram 60 mg benötigen.

Warum ist Citalopram noch auf dem Markt? – Als wir Escitalopram auf den Markt gebracht haben, haben wir uns natürlich die Frage gestellt. Aus unserer Sicht wäre es nicht ethisch, ein Produkt vom Markt zu nehmen, mit dem viele Patienten zufrieden sind und gut behandelt werden. Wenn wir Citalopram vom Markt genommen hätten, hätten diese Patienten ja zwangsweise umgestellt werden müssen. Wir wissen, dass sie sehr sensitiv auf Umstellungen reagieren. Deswegen haben wir das damals nicht gemacht.

Wie gesagt, wir haben nie eine 60 mg Tablette ausgeboten. Das haben die Generika-Unternehmen gemacht. Es steht nicht in unserer Macht, deren Zulassung zu ändern. Unser Anteil an den derzeitigen Verkäufen von Citalopram ist ein ganz geringer.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich hätte eine Nachfrage zu der Frage von Frau Dr. Steiner bezüglich der Schlafstörungen auf Folie 7. Da hatten Sie ja gesagt, dass das Outcome auch durch den MADRS gemessen wurde, und sprachen von einem Unterschied von 2 Punkten. Muss ich das so verstehen, dass der Gesamtscore quasi auseinandergerupft wurden? Oder wie kann ich mir das vorstellen?

Herr Kessel (Lundbeck):

Diese Punkt-Unterschiede gelten sowohl auf dem MADRS für die gesamte Depression, also dem

MADRS total score, wo man nur die Veränderung der depressiven Symptomatik darstellt, als auch für das Subitem, bei dem es darum geht, das Thema Schlaf über den Score-Wert des MADRS zu bewerten, also dem Subitem Nr. 3 in der MADRS-Skala. In beiden – MADRS total als auch Subitem – sehen Sie die Differenzierungen entsprechend gleich ausgeprägt.

Beide Grafiken finden sich in der Publikation, die unserem Statement von der vergangenen Woche als Literaturanlage beilag. In der Kurzversion ist nur eine Abbildung von beiden dargestellt.

Frau Teupen:

Muss ich das so verstehen, dass bei einem MADRS-Gesamtscore von 60 Punkten, bei dem auf Schlafstörungen 6 Items entfallen, 2 Unterschiedspunkte klinisch immer genauso relevant sind, also 2 von 60 oder 2 von 6?

Herr Kessel (Lundbeck):

Die Differenzierung ist gleich ausgeprägt, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaesbach.

Herr Kaesbach:

Ich habe eine Frage zum regulatorischen Kontext. Offensichtlich ist ja die Situation so, dass es in den Jahren 2006 und 2007 im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens in Europa Zulassungen von Escitalopram gegeben hat, bei denen auf die Referenzsubstanz Citalopram verwiesen wurde – Escitalopram generisch im Vergleich zur Referenzsubstanz Citalopram –, also nach Zulassungen in den Niederlanden und im United Kingdom als Reference Member State in weiteren Concerned Member States, unter anderem in Deutschland, Zulassungen erteilt worden sind. Irgendwann im Jahre 2010 ist dann durch das CHMP die Empfehlung gegeben worden, diese Zulassungen aufzuheben, und zwar vor dem Hintergrund, dass bei den erteilten Zulassungen auf Daten rekuriert wurde bzw. Daten herangezogen wurden, die noch unter dem Datenverwertungsschutz stehen, und unter Ausblendung dieser unter Datenverwertungsschutz stehenden Informationen die Vergleichbarkeit zwischen Escitalopram und Citalopram vielleicht nicht mehr evident gegeben ist. Ist mein Rückschluss zutreffend, dass unter Berücksichtigung der Ihnen sicherlich bekannten Daten, die noch dem Verwertungsschutz unterliegen, die Vergleichbarkeit gegeben ist und uns vor diesem Hintergrund nicht alle Daten vorliegen?

Herr Schoch (Lundbeck):

Ich weiß nicht, ob ich die Frage genau verstanden habe. Fakt ist: Es wurden damals Zulassungen ausgesprochen, die wieder zurückgezogen wurden. Das

sind aber relativ komplizierte Prozesse, und wir beide sind keine Juristen.

Wir haben allerdings in Deutschland ein vom BGH bestätigtes Patent bis 2014, vor dessen Erteilung genau die Fragestellung geklärt werden musste, ob sich Escitalopram von Citalopram unterscheidet. Das wurde vom BGH bestätigt. Von daher hat die Substanz weit über den Datenschutz hinaus ein bestätigtes Schutzzertifikat vom BGH, vor dessen Hintergrund die Zulassung von Generika-Escitalopram nicht möglich ist.

Herr Kaesbach:

Dass die Substanz in Deutschland patentgeschützt ist, habe ich ja gar nicht infrage gestellt, sondern ich habe die Frage gestellt, dass es offensichtlich im europäischen Verfahren Zulassungen gegeben hat, die auf einer Vergleichbarkeit von Escitalopram zu Citalopram beruhen, und dass unter Ausblendung von Daten, die unter Verwertungsschutz stehen, die Empfehlung der CHMP gegeben worden ist, diese Zulassungen auszusetzen. Von daher noch einmal mein Rückschluss: Wenn diese Daten bekannt wären, die zumindest den Staaten, die diese Zulassung in diesem dezentralisierten Verfahren erteilt haben, nämlich die Niederlande und das United Kingdom, bekannt gewesen sind, könnte offensichtlich von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden.

Herr Schoch (Lundbeck):

Bei der Zulassung der Generika, auf die Sie Bezug nehmen, wird kein Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram durchgeführt. Dort wird lediglich die Datenbasis benannt, und ein Generika-Anbieter kann natürlich auf Citalopram-Daten Bezug nehmen, die nicht mehr dem Datenschutz unterliegen. Es ist bei der Zulassung aber kein Vergleich angestellt bzw. untersucht worden, ob Escitalopram und Citalopram das Gleiche sind. Wir haben das komplette Datenpaket zu Escitalopram, das wir haben, vorgelegt. Wir wissen natürlich nicht, was Generika-Anbieter der Zulassungsbehörde vorlegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Eine weitere Frage.

Herr Kaesbach:

Noch eine ergänzende Frage zu einem anderen Zusammenhang vor dem Hintergrund der eben schon erwähnten Bedrohungslage. Sie hatten ausgeführt, dass in Schweden, Norwegen, Frankreich positive Unterschiede festgestellt wurden. Ich nehme einmal an, die Marktforschung funktioniert auch über die Grenzen Deutschlands hinaus. Ist in diesen drei genannten Staaten auch Citalopram im Handel?

Herr Schoch (Lundbeck):

Ja, Citalopram ist überall im Handel.

Herr Kaesbach:

Jetzt denken Sie sich bitte einmal in die AMNOG-Situation hinein. Im entsprechenden Dossier werden Sie aufgefordert, europäische Referenzpreise anzugeben. Können Sie uns die Unterschiede der Preise in diesen Ländern zwischen Escitalopram und Citalopram nennen? Beträgt dieser auch überall 80 Prozent?

Herr Schoch (Lundbeck):

Dazu müsste ich die Generika-Preise in all diesen Ländern kennen. Aber wie wir wissen, liegen die Generika-Preise in Deutschland in der Regel eher am höheren Ende. Von daher wird sich der Preisunterschied überall in dem Bereich bewegen.

Herr Kaesbach:

Also eine Vermutung.

Herr Schoch (Lundbeck):

Eine sehr sichere Vermutung. Ich könnte Ihnen jetzt nicht genau die Zahlen nennen. Wir wissen aber, dass zum Beispiel in England und Frankreich – bzgl. Schweden weiß ich es nicht ganz genau – das Generika-Preislevel wesentlich niedriger ist. Von daher beträgt dort der prozentuale Unterschied mindestens auch 80 Prozent.

Herr Kaesbach:

Das heißt also mit anderen Worten: Escitalopram wird gleichpreisig von Lundbeck in Europa angeboten.

Herr Schoch (Lundbeck):

Nein, der deutsche Preis liegt im Schnitt zwischen 10 und 15 Prozent über dem europäischen Preis. Da dürfen wir natürlich nicht die Apothekenpreise vergleichen, sondern die Preise, die jetzt im Zuge der Preismoratorien und Zwangsrabatte bezahlt werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich wollte noch einmal auf einen von Herrn Kaesbach genannten Aspekt eingehen, nämlich, ob wir eigentlich alle Daten haben. Ihre Studie SCT-MD-02, last visited date war immerhin schon das Jahr 2000, die sich auf Ihrer Internetseite findet und die durchaus relevant ist bezüglich des obigen Aspektes, ist unseres Wissens immer noch nicht publiziert.

Herr Kessel (Lundbeck):

Das ist eine Studie, die von Forest in den USA durchgeführt wurde und in der amerikanischen Trial Registry auch entsprechend vermerkt ist. Diese Studie ist noch nicht in einem Peer-reviewed Journal publiziert. Sie kann aber für die jeweiligen Analysen und die jeweiligen systematischen Übersichten ver-

wendet werden, wie es auch in der Vergangenheit von unterschiedlichen Arbeitsgruppen von Cochrane bis hin zu den schwedischen und norwegischen Stellen gemacht wurde.

Frau Dr. Grell:

Dem widerspricht, dass auf der Webseite von Forest ausdrücklich steht, dass man den Daten nicht trauen darf.

Herr Kessel (Lundbeck):

Ich weiß nicht, wo Sie gelesen haben, dass man den Daten nicht trauen darf. Wenn es so wäre, müsste ich mich wundern, dass Cochrane den Daten traut. Die Cochrane Collaboration geht, wie ich bis dato feststellen konnte, bei ihrer Arbeit sehr kritisch mit solchen Daten um. Diese Studie wurde unter anderem auch miteinbezogen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe:

Um die Robustheit von Meta-Analysen zu prüfen, versucht man ja, verschiedene Sensitivitätsanalysen zu machen. Da stellt sich mir die Frage, ob Sie so etwas auch durchgeführt haben. Eine Worst-Case-Analyse unter Berücksichtigung der Studienabbrücker wäre da zum Beispiel eine Möglichkeit. Haben Sie so etwas gemacht?

Herr Kessel (Lundbeck):

Es gibt Sensitivitätsanalysen; ich sprach schon die eine an, die unter Ausschluss der Studie von Yevtushenko, über die wir vorhin schon gesprochen haben, erstellt wurde. Weitere Sensitivitätsanalysen kann man sicherlich durchführen. Man kann extrem viele durchführen. Wenn wir genau wissen, welche durchgeführt werden sollen, dann können wir das auch tun. Es gibt aber eine Vielzahl von Wünschen, welche Studien ein- oder ausgeschlossen werden sollen. Deswegen: Wenn klar ist, welche wie gemacht werden sollen, sind die durchführbar.

Frau Dr. Schwabe:

Gibt es noch andere?

Herr Kessel (Lundbeck):

Dann hätten wir sie Ihnen vorgelegt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Bitte.

Herr Dr. Kulig:

Ich habe noch eine Frage zu einem gewissen Widerspruch, den ich in Ihrem Statement zu erkennen glaube. Sie sprechen da eine Guideline an; demnach ist eine Erhaltungstherapie von wenigstens vier bis neun Monaten für die Rückfallvermeidung notwen-

dig. Da frage ich mich betreffend des Outcome Remission: Die Studien, die Sie in Ihrer Meta-Analyse eingereicht haben, umfassen alle den recht kurzen Zeitraum von sechs bis acht Wochen. Die einzige Studie, die länger lief, nämlich 24 Wochen, zeigt zum Beispiel keine Überlegenheit von Escitalopram vs. Citalopram. Ist das Vorgehen zum Umgang mit dem Outcome Remission so wirklich adäquat, und kann man das dann beurteilen?

Herr Kessel (Lundbeck):

Die Studien können ja je nach Therapiedauer in Kurzzeit- oder Langzeitstudien unterteilt werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien, die für diese Meta-Analysen, auch für die als Lundbeck bezeichneten Meta-Analysen, verwendet wurden, entsprechen genau den Ein- und Ausschlusskriterien, die in den beiden Aufträgen des G-BA, die das IQWiG bearbeitet hat, definiert wurden. Da wurden Studien von sechs bis acht Wochen Dauer als Kurzzeitakutstudien eingeschlossen und auch aus Studien über dieses kurzfristige Therapieintervall Aussagen über Remission und Response abgeleitet. Dementsprechend sind wir der Auffassung, dass man das machen kann.

Bei dieser längerfristigen Studie kann man sowohl die 8-Wochen-Daten nehmen – es war prospektiv geplant, nach acht Wochen eine Auswertung zu machen – als auch die Langzeitdaten über 24 Wochen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann bedanke ich mich dafür, dass Sie hier auch die Fragen beantwortet haben. Wir werden weiter beraten und natürlich auch eine Entscheidung treffen müssen.

Herr Kessel (Lundbeck):

Vielen Dank.

Herr Schoch (Lundbeck):

Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und gute Heimfahrt.

Vielen Dank noch einmal. Auf Wiedersehen!

(Schluss der Anhörung zu TOP 5.1: 11.57 Uhr)

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Tranche 2010-01

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Lundbeck GmbH	05.03.2010 (vorab per E-Mail 04.03.2010) und 26.04.2010
Winthrop Arzneimittel GmbH	05.03.2010 (vorab per E-Mail 05.03.2010)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Bezirkskrankenhaus Augsburg	05.03.2010 (vorab per E-Mail 05.03.2010)
Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e. V.	04.03.2010 (vorab per E-Mail 02.03.2010)
Krankenhaus für Psychiatrie und Psychotherapie Schloß Werneck	05.03.2010 (vorab per E-Mail 04.03.2010)
Ludwig-Maximilians-Universität, München	04.03.2010 (vorab per E-Mail 01.03.2010 und 03.03.2010)
Medizinische Universität Wien	05.03.2010 (vorab per E-Mail 05.03.2010)

Tranche 2010-03

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Lundbeck GmbH	27.05.2010 (vorab per E-Mail 26.05.2010) und 30.09.2010 (vorab per E-Mail 29.09.2010 und 30.09.2010)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

3 Übersicht der Sachverständigen der mündlichen Anhörung

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Lundbeck GmbH	14.12.2010 (vorab per E-Mail 14.12.2010)

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisation	Datum des Faxeingangs
Es sind keine Anmeldungen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

4 Auswertung der Stellungnahmen

4.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Die Beratungen im Unterausschuss „Arzneimittel“ wurden geführt auf der Basis der Verfahrensordnung des G-BA (4. Kapitel §§ 16 bis 19 und 21 bis 24) in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 19. März 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 unter Berücksichtigung des § 35 SGB V zur Bildung von Festbetragsgruppen.

4.2 Würdigung der Stellungnahmen

Es wurden die Argumente der eingegangenen Stellungnahmen aus den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren sowie die den Stellungnahmen beigefügten Literaturquellen durch den Unterausschuss „Arzneimittel“ gründlich geprüft und in die Bewertung mit einbezogen.

4.2.1 Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit

Einwand (1):

Aufgrund des gemeinsamen Wirkungsmechanismus werden die Substanzen aus der Gruppe gern als pharmakologisch identisch bewertet. Dies entspricht de facto nicht der wissenschaftlichen Datenlage.

Einwand (2):

Die Pharmakokinetik der SSRI ist zwar unterschiedlich, allerdings sind die Unterschiede nicht spektakulär. Die wichtigste Ausnahme bildet das Fluoxetin, das zusammen mit seinem wirksamen Metabolit Norfluoxetin eine extrem schlechte Steuerbarkeit (bei Dosisanpassung) aufgrund einer sehr langsamen Eliminationshalbwertszeit zeigt. Fluoxetin wird daher in den meisten Richtlinien nur noch als Reservesubstanz angesehen.

Einwand (3):

Wenn die SSRI auch dahingehend gleich sind, dass ihre therapeutische Wirksamkeit von einer Hemmung des Serotonintransporters getragen wird, tragen zusätzliche pharmakodynamische Eigenschaften zu distinkten unter bestimmten Bedingungen aber therapeutisch wichtigen Unterschieden bei. Diese äußern sich in relevanten unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren und äußern sich auch dahingehend, dass bei schlechter Verträglichkeit eines SSRI durchaus ein anderer wesentlich besser vertragen werden kann und äußert sich auch dahingehend, dass bei nicht ausreichender therapeutischer Wirksamkeit eines SSRI der Wechsel zu einem anderen SSRI ähnliche positiven Effekte zeigen kann, wie z. B. der Wechsel auf ein duales Antidepressivum, was eine aktuelle Studie gerade gezeigt hat (Brent et al., 2009). SSRI können daher nicht problemlos untereinander ausgetauscht werden.

Bewertung:

Das der Stellungnahme beigefügte Gutachten von Prof. Dr. W. E. Müller (Frankfurt/Main) beschreibt – vorwiegend anhand von nicht-klinischen Daten – die Unterschiede und Gemeinsamkeiten von sechs SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin) bzgl. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Interaktionspotenzial.

Die in dem Gutachten angeführten Argumente können nicht in Gänze überprüft werden, da sämtliche zitierten Studien/Publicationen aus dem Literaturverzeichnis – mit Ausnahme von El Masari et al. (2007), Hyttel et al. (1992), Kasper et al. (2009), Lepola et al. (2004), Meyer et al. (2004), Montgomery et al. (2001), Mørk et al. (2003), Plenge et al. (1991), Sánchez (2003), Sánchez et al. (2004), Sánchez und Kreilgaard (2004), Stórustovu et al. (2004) und von Moltke et al. (2001) – nicht im Volltext vorliegen. Eine weitere zitierte Publikation liegt ebenfalls nicht im Volltext vor und befindet sich darüber hinaus auch nicht im Literaturverzeichnis des Gutachtens: Brent et al. (2009).

Mørk et al., Neuropharmacology 2003, untersuchen mittels einer tierexperimentellen Studie die Effekte von Escitalopram, R-Citalopram und Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die drei Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Sánchez und Kreilgaard, Pharmacol Biochem Behav 2004, untersuchen mittels einer tierexperimentellen Studie den hemmenden Effekt von R-Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die beiden Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Sánchez et al., Psychopharmacology 2004, ist ein narrativer Review, der eine Übersicht zu experimentellen Studien über pharmakologische Transmitteraufnahme-Prozesse und über den klinischen Wirksamkeitsvergleich von Escitalopram vs. Citalopram darstellt. Da nur drei (Burke et al., 2002; Colonna et al., 2002 und Lepola et al., 2003) von mehreren, mit dem untersuchten Krankheitsbild der Depression in der Literatur vorhandenen Primärstudien dargestellt werden, ist die Analyse selektiv. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die beiden Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Einwand (4):

Der schnelle Wirkeintritt von Escitalopram ist therapierelevant. Dies ist von klinischer Bedeutung, z. B. um einer eventuell bestehenden Suizidalität schneller begegnen zu können.

Viele Studien bestätigen den schnelleren Wirkeintritt von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram.

Frühzeitige Wirkung erhöht die Therapietreue und führt zu einer kontinuierlichen Medikamenteneinnahme. Dies ist die Grundvoraussetzung für den therapeutischen Erfolg.

Einwand (5):

Escitalopram wirkt schneller als Citalopram. Bereits nach einer Woche Behandlung ist ein therapierelevanter Unterschied zwischen Escitalopram und Citalopram in der Wirkung zu sehen.

Bewertung:

Auquier et al., Int J Psychiatry Clin Pract 2003, beschreiben mittels Meta-Analyse die Wirksamkeit von Escitalopram (n = 685, 10-20 mg/Tag) vs. Citalopram (n = 577, 20-40 mg/Tag) auf Basis der klinischen Studien von Burke et al. (2002), Lepola et al. (2003), Colonna et al. (2005) und Forest Laboratories Inc. (unpublizierte Daten). Die Publikation ist aus dem Jahr 2003 und beinhaltet daher nicht alle aktuell verfügbaren Studien zum Vergleich von Escitalopram und Citalopram. Bezüglich der Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung liegt eine aktuellere Meta-Analyse von Cipriani et al. (2009) vor. Die Autoren berichten, dass die Meta-Analyse alle aktuellen Studien mit Escitalopram- und Citalopram-Armen beinhaltet. Eine systematische Vorgehensweise zur Literaturrecherche wird nicht berichtet. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikation wurde von der Fa. Lundbeck unterstützt.

Blier, J Clin Psychiatry 2001, ist eine Arbeit, die sich mit dem schnellen Ansprechen bzgl. Behandlungsstrategien von Antidepressiva beschäftigt. Escitalopram und Citalopram sind nicht Gegenstand der Publikation. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Chen et al., Eur Neuropsychopharmacol 2005, vergleichen verschiedene SSRI bzgl. des Serotonintransporters (SERT) anhand einer in-vitro-Studie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Fa. Lundbeck ist u. a. durch Koautorenschaft an der Publikation beteiligt.

El Mansari et al., Int J Neuropsychopharmacol 2007, beschreiben den Effekt von R-Citalopram auf die Aktivität von anderen SSRI anhand von in-vitro-Versuchen und Tierexperimenten. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Fa. Lundbeck ist durch Koautorenschaft an der Publikation beteiligt.

Gorman, Eleventh Annual Meeting of the Association of European Psychiatrists 2002, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Kasper et al., Int Clin Psychopharmacol 2009, beschreiben zwei mit gesunden Probanden durchgeführte Studien im Hinblick auf molekulare und pharmakokinetische Aspekte des SERT. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Fa. Lundbeck ist an der Erstellung der Publikation beteiligt. Mehrere Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Lepola et al., Int Clin Psychopharmacol 2004, beschreiben anhand einer Meta-Analyse von individuellen Patientendaten (IPD) die Wirksamkeit von Escitalopram und Citalopram vs. Placebo. Es wurden nur zwei der zur Verfügung stehenden Primärstudien (Burke et al., 2002 und Lepola et al., 2003) gepoolt, daher handelt es sich bei der Publikation um eine selektive Analyse. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Ein Autor ist der Fa. Lundbeck zugehörig.

Llorca et al., Int J Clin Pract 2005, beschreiben anhand einer Meta-Analyse von IPD die Wirksamkeit von Escitalopram und Citalopram vs. Placebo. Es wurden nur drei der zur Verfügung stehenden Primärstudien (Burke et al., 2002; Lepola et al., 2003 und Forest Laboratories, unveröffentlicht) gepoolt, daher handelt es sich bei der Publikation um eine selektive Analyse. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Fa. Lundbeck ist durch Koautorenschaft und Finanzierung an der Publikation beteiligt.

Von Moltke et al., Drug Metab Dispos 2001, beschreiben eine in-vitro-Studie zur Metabolisierung von Escitalopram und R-Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Fa. Forest Laboratories ist durch Finanzierung an der Studie beteiligt.

Montgomery et al., Pharmacol Toxicol 2001, beschreiben neben tierexperimentellen Daten eine Auswertung des 4-Wochen-*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS)-Scores einer namentlich nicht näher genannten achtwöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 10 mg Escitalopram vs. 20 mg Citalopram. Hierbei handelt es sich offenbar um eine Zwischenauswertung der Studie von Lepola et al. (2003), Bewertung des achtwöchigen Zeitraums s. unter Einwand 11 bis 14.

Nach einer und nach vier Wochen zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung im MADRS-Gesamtscore von Escitalopram vs. Placebo ($p = 0,023$ nach einer Woche bzw. $p = 0,002$ nach vier Wochen). Nach vier Wochen betrug die adjustierte mittlere Differenz zwischen Escitalopram und Placebo 2,7 Punkte ($p = 0,002$). Für Citalopram betrug die adjustierte mittlere Differenz vs. Placebo 1,5 Punkte, nicht signifikant ($p = 0,075$). Eine Angabe zum Unterschied von Escitalopram vs. Citalopram fehlt, aus der Tabelle der Publikation ergibt sich zwischen den beiden Wirkstoffen ein absoluter Unterschied nach vier Wochen von 1,13 Punkten. In Bezug auf die CGI-I und CGI-S-Skalen wird für Escitalopram vs. Placebo ein signifikanter Unterschied ab der ersten Woche angegeben (Daten nicht gezeigt). Für Citalopram wird kein signifikanter Unterschied im Vierwochenzeitraum angegeben. Angaben zum Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram fehlen bzgl. der CGI-I und CGI-S-Skalen. Beide Wirkstoffe werden mit einem ähnlichen Profil bzgl. der unerwünschten Ereignisse angegeben; in jeder der drei Gruppen werden die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit ca. 3 % angegeben. Überwiegend sind die Autoren der Fa. Lundbeck zugehörig.

Plenge et al., Eur J Pharmacol – Mol Pharmacol Section 1991, beschreiben eine experimentelle in-vitro-Studie mit Imipramin, Paroxetin und Citalopram zur Dissoziationsrate am SERT. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Plenge und Wiborg, Neurosci Lett 2005, untersuchen die zwei Bindungsstellen des SERT mittels einer in-vitro-Studie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Sánchez, Eur J Pharmacol 2003, beschreibt anhand einer tierexperimentellen Studie den Einfluss von Escitalopram und R-Citalopram auf „*foodshock-induced ultrasonic vocalisation*“. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Autorin ist Mitarbeiterin der Fa. Lundbeck.

Stórustovu et al., Br J Pharmacol 2004, beschreiben mittels in-vitro- und tierexperimenteller Studie die Wechselwirkungen von R- und S-Citalopram auf den SERT. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Alle Autoren sind Mitarbeiter der Fa. Lundbeck.

Wade und Andersen, Curr Med Res Opin 2006, beschreiben mittels IPD-Analyse von fünf placebokontrollierten Studien (Wade et al., 2002; Lepola et al., 2003, Burke et al., 2002; SCT-MD-02, Forest Laboratories, 2002, unpubliziert; Rapaport et al., 2004, unpubliziert und Ninan et al., 2003, Posterpräsentation; Sponsor ist jeweils die Fa. Lundbeck bzw. die Fa. Forest Laboratories) den Zusammenhang des Wirkungsbeginns von Escitalopram auf die klinischen Endpunkte bei der Behandlung der Depression. Ein direkter Vergleich zu Citalopram wird nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Einer der beiden Autoren ist Mitarbeiter der Fa. Lundbeck, der andere Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Die Studien von **Mørk et al.** (2003), **Sánchez und Kreilgaard** (2004) und **Sánchez et al.** (2004) wurden bereits unter Einwand 1 bis 3 bewertet, s. o. Die Studie von **Yevtushenko et al.** (2007) wird unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. u.

Mit Datum vom 6. Oktober 2010 waren folgende Fachinformationen zu Citalopram und Escitalopram verfügbar:

Citalopram

Cipramil 20 mg/40 mg, Filmtabletten	(Stand 06/2010)
Citalogamma 20 mg Filmtabletten	(Stand 05/2008)
Citalon [®] 20 mg/40 mg Filmtabletten	(Stand 07/2009)
Citalopram AbZ 10 mg Filmtabletten	(Stand 10/2009)
Citalopram AbZ 20/40 mg Filmtabletten	(Stand 04/2008)
Citalopram Aristo [®] 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten	(Stand 01/2010)
Citalopram Aristo [®] 30 mg/60 mg Filmtabletten	(Stand 05/2010)
Citalopram AWD [®]	(Stand 03/2008)
Citalopram Bluefish Filmtabletten	(Stand 03/2010)
Citalopram-CT	(Stand 04/2008)
Citalopram dura [®] 10 mg/- 20 mg/- 40 mg	(Stand 05/2010)
Citalopram dura [®] 30 mg/- 60 mg	(Stand 05/2008 (2))
Citalopram esparma 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten	(Stand 11/2008)
Citalopram Hennig [®]	(Stand 06/2010)
Citalopram Heumann 20 mg Filmtabletten,	
Citalopram Heumann 40 mg Filmtabletten	(Stand 03/2009)
Citalopram Heumann 10 mg Filmtabletten	(Stand 11/2009)
Citalopram Heumann 20/40 mg Filmtabletten	(Stand 11/2009)
Citalopram Heumann 30/60 mg Filmtabletten	(Stand 01/2010)
Citalopram-Hormosan [®]	(Stand 03/2008)
Citalopram-ratiopharm [®] 10/20/40 mg Filmtabletten	(Stand 08/2010)
Citalopram-ratiopharm [®] 30 mg Filmtabletten	(Stand 04/2008)
Citalopram real 20 mg Filmtabletten	(Stand 03/2009)
Citalopram Sandoz [®] Filmtabletten	(Stand 03/2009)
Citalopram STADA [®] 10/20/40 mg Filmtabletten	(Stand 11/2009)
Citalopram STADA [®] 30 mg/60 mg Filmtabletten	(Stand 05/2009)
CITALOPRAM-TEVA [®] 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten	(Stand 02/2008)
[Cipramil [®] Infusionslösungskonzentrat 20 mg	(Stand 06/2010)]

Escitalopram

Cipralex® 10 mg/20 mg Filmtabletten (Stand 06/2010)

Cipralex® 10 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Stand 06/2010)

Cipralex® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Stand 06/2010)

Bezüglich des Einsetzens der Wirkung bzw. des Ansprechens finden sich folgende Angaben:

Citalopram

Cipramil® 20 mg/40 mg, Filmtabletten Citalopram AWD® Citalopram Hennig® Citalopram-Hormosan® [Cipramil® Infusionslösungskonzentrat 20 mg]	2 bis 4 Wochen
Citalogamma 20 mg Filmtabletten Citalon® 20 mg/40 mg Filmtabletten Citalopram AbZ 20/40 mg Filmtabletten Citalopram Aristo® 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten Citalopram Aristo® 30 mg/60 mg Filmtabletten Citalopram dura® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Citalopram dura® 30 mg/- 60 mg Citalopram esparma 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 10 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 20/40 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 30/60 mg Filmtabletten Citalopram-ratiopharm® 30 mg Filmtabletten Citalopram real 20 mg Filmtabletten Citalopram Sandoz® Filmtabletten Citalopram STADA® 10/20/40 mg Filmtabletten Citalopram STADA® 30 mg/60 mg Filmtabletten	nicht vor mindestens 2 Wochen
Citalopram AbZ 10 mg Filmtabletten Citalopram-CT Citalopram Heumann 20 mg Filmtabletten/ Citalopram Heumann 40 mg Filmtabletten Citalopram-ratiopharm® 10/20/40 mg Filmtabletten Citalopram-TEVA® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten	mindestens 2 Wochen
Citalopram Bluefish Filmtabletten	frühestens nach 2 Wochen

Escitalopram

Cipralex® 10 mg/20 mg Filmtabletten Cipralex® 10 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung Cipralex® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung	2 bis 4 Wochen
---	----------------

Somit zeigt sich bereits anhand der Fachinformationen kein früheres Ansprechen von Escitalopram gegenüber Citalopram. Während für Escitalopram durchgängig ein Ansprechen von 2 bis 4 Wochen beschrieben wird, wird in den Fachinformationen zu Citalopram ein Ansprechen nach mindestens 2 Wochen angegeben. Belege, dass Escitalopram schneller wirkt als Citalopram, liegen ebenfalls nicht anhand von geeigneten direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten vor.

Einwand (6):

Über eine zusätzliche Bindungsstelle am SERT moduliert R-Citalopram die Wirkung von Escitalopram, dem aktiven Enantiomer von Citalopram. Über diesen Effekt kann die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Citalopram und wahrscheinlich auch den anderen SSRI erklärt werden.

Einwand (7):

Escitalopram besitzt als einziger SSRI eine allosterische Wirkung, die eine optimale Selbstverstärkung der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung im Bereich der primären Bindungsstelle bewirkt. Diese Selbstverstärkung wird erreicht durch eine positive Bindung von Escitalopram an die sekundäre Bindungsstelle des Serotonin-Transporters. Die Folge ist eine effektivere Hemmung des Rücktransports von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Es steht effektiv mehr Serotonin zur Verfügung. Escitalopram verfügt somit über einen einzigartigen, sich selbst potenzierenden Wirkeffekt.

Einwand (8):

Die therapierelevanten klinischen Überlegenheiten von Escitalopram bei der Depressionsbehandlung sind durch einen einzigartigen allosterischen Wirkmechanismus

begründet, der auf einer sich selbst verstärkenden Wirkung von Escitalopram beruht. Daher führen Erhöhungen der Dosis auch zu Steigerungen der klinischen Effekte. Dieser sich selbst verstärkende Effekt tritt hingegen bei Citalopram nicht ein, da im racemischen Gemisch Citalopram das R-Citalopram keineswegs als ein inaktives Enantiomer anzusehen ist, sondern vielmehr die Wirkung des Escitalopram blockiert. Deswegen kann die klinische Wirkung von Citalopram auch durch eine Dosiserhöhung nicht gesteigert werden.

Dosissteigerungen von Citalopram führen zu weiterer Akkumulation von R-Citalopram und daher nicht zu einer stärkeren Wirkung. Nur unter Escitalopram führen Dosissteigerungen zu einer Erhöhung der Wirkung und stellen damit das Erreichen des therapeutischen Effektes sicher.

Bei Citalopram hingegen führt selbst die Vervielfachung der Dosis nicht zu einer Erhöhung des Effektes.

Nur für Escitalopram wird eine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt und belegt, dass Dosissteigerungen zu einer Erhöhung der therapeutischen Effekte führen.

Einwand (9):

In verschiedenen klinischen Studien konnte durchgehend gezeigt werden, dass Escitalopram eine höhere antidepressive Effektivität als Citalopram aufweist und dass sich darüber hinaus auch der antidepressive Effekt rascher einstellt. Die wahrscheinlich plausibelste Erklärung dafür, die aus präklinischen und durch unsere Untersuchungen auch aus klinischen Studien gewonnen werden kann ist, dass Citalopram die Bindung von Escitalopram an der allosterischen Bindungsstelle des SERT durch das inaktive R-Citalopram hemmt.

Einwand (10):

Burke et al. (2002) zeigen, dass mit zunehmender Dosis von Escitalopram ein stärkerer antidepressiver Effekt erreicht wird. Bemerkenswert ist, dass die Tagesdosis von 10 mg Escitalopram effektiver ist als die Tagesdosis 40 mg Citalopram

Bewertung:

„Für die Vergleichbarkeit von Wirkstoffen unter pharmakologischen Gesichtspunkten sind die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich“ (4. Kapitel § 17 VerfO des G-BA). Citalopram und Escitalopram sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wobei Escitalopram das S-Enantiomer des Razemats Citalopram darstellt. Citalopram und Escitalopram sind pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus und darüber hinaus eine vergleichbare Kinetik zugrunde liegt.

Bezüglich der zugelassenen Dosierung pro Tag finden sich in den Fachinformationen folgende Angaben:

Citalopram

Cipramil® 20 mg/40 mg, Filmtabletten Citalopram Aristo® 30 mg/60 mg Filmtabletten Citalopram AWD® Citalopram dura® 30 mg/- 60 mg Citalopram Hennig® Citalopram Heumann 30/60 mg Filmtabletten Citalopram-Hormosan® Citalopram STADA® 30 mg/60 mg Filmtabletten [Cipramil® Infusionslösungskonzentrat 20 mg]	empfohlene Dosis 20 mg maximale Dosis 60 mg
Citalogamma 20 mg Filmtabletten Citalopram dura® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Citalopram real 20 mg Filmtabletten	übliche Dosis 20 mg Höchstdosis 60 mg
Citalopram Sandoz® Filmtabletten	übliche Dosis 20 mg maximale Dosis 60 mg
Citalopram Bluefish Filmtabletten	empfohlene Initialdosis 20 mg abhängig vom Ansprechen Erhöhung auf 40 mg Maximaldosis 60 mg
Citalon® 20 mg/40 mg Filmtabletten Citalopram AbZ 20/40 mg Filmtabletten Citalopram Aristo® 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten Citalopram-CT Citalopram esparma 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 10 mg Filmtabletten	empfohlene Anfangsdosis 20 mg abhängig vom individuellen Ansprechen Erhöhung auf 40 mg maximale Dosis 60 mg

Citalopram AbZ 10 mg Filmtabletten Citalopram-ratiopharm® 10/20/40 mg Filmtabletten CITALOPRAM-TEVA® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten	empfohlene Anfangsdosis 20 mg abhängig vom individuellen Ansprechen Erhöhung auf 40 mg Tageshöchstdosis 60 mg
Citalopram Heumann 20 mg Filmtabletten/ Citalopram Heumann 40 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 20/40 mg Filmtabletten	empfohlene Anfangsdosis 20 mg in 10 mg-Schritten in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen bis 40 mg maximale Dosis 60 mg
Citalopram-ratiopharm® 30 mg Filmtabletten Citalopram STADA® 10/20/40 mg Filmtabletten	übliche Dosis 20 mg abhängig vom individuellen Ansprechen Erhöhung auf 40 mg Tagesdosis nicht über 60 mg

Escitalopram

CipraleX® 10 mg/20 mg Filmtabletten CipraleX® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung CipraleX® 10 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung	übliche Dosis 10 mg maximale Dosis 20 mg
---	---

Zusammenfassend ist die zugelassene Anfangsdosis bei der Indikation Depression für Citalopram 20 mg/Tag, die Maximaldosis beträgt 60 mg/Tag. Für Escitalopram wurde als übliche Dosis 10 mg/Tag zugelassen, die Maximaldosis beträgt 20 mg/Tag. Daraus ergibt sich, dass 10 mg Escitalopram 50 % der Maximaldosis darstellen. Bei Citalopram hingegen sind 10 mg 16,7 %, 20 mg 33,3 % bzw. 40 mg 66,7 % der Maximaldosis. Wie in der Stellungnahme vorgetragen, kann nicht von einer Äquipotenz bei z. B. 10 mg Escitalopram und 20 mg Citalopram ausgegangen werden, da das R-Citalopram eben nicht – wie selbst angeführt – wirkungslos ist. Es entfaltet eine inhibitorische Wirkung. Andererseits führt der Stellungnehmer selbst mit Hinweis auf Burke et al. (2002) aus, dass der Effekt dosisabhängig ist. Die Einschätzung der Stellungnehmer, dass die halbe Dosis Escitalopram dosisäquivalent zur doppelten Dosis Citalopram ist, kann nicht geteilt werden. Für einen dosisäquivalenten Vergleich bei unbekannter Äquipotenz im Sinne eines fairen Studiendesigns könnten jeweils die zugelassenen Maximaldosen miteinander in prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studien verglichen werden (also 20 mg Escitalopram vs. 60 mg Citalopram), ggf. mit Downtitrierung, wenn dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten. Zu beachten ist, dass – entsprechend der Behandlungs-

praxis – nach individuellem Ansprechen auftitriert wird. Als dosisfaire Untersuchung könnte alternativ bis zum Response auftitriert werden. Bei diesem Studiendesign wären die entsprechend unterschiedlich langen Titrationsphasen für die beiden Wirkstoffe zu berücksichtigen, da die Aufdosierung von Citalopram in mehr Schritten als bei Escitalopram bis zur Maximaldosis, wenn diese notwendig würde, erfolgt. Entsprechend dosisäquivalente Studien im Sinne eines fairen Studiendesigns für therapieäquivalente Wirkstärken wurden nicht vorgelegt.

Burke et al., J Clin Psychiatry 2002, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie (35 Zentren in den USA) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (10 mg/Tag, n = 119 bzw. 20 mg/Tag, n = 125) vs. Citalopram (40 mg/Tag, n = 125) vs. Placebo (n = 122) über einen Behandlungszeitraum von acht Wochen bei Vorliegen einer Major Depression (u. a. ≥ 22 MADRS) mit Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren. Das Randomisierungsverfahren und Allocation Concealment sind nicht näher beschrieben. Die Dosierung bei Patienten der Escitalopram-20 mg-Gruppe und der Citalopram-Gruppe wurde nach der ersten Behandlungswoche von der halben Dosis auf die Enddosis titriert, weitere Dosisanpassungen erfolgten nicht. In die ITT-Analyse wurden n = 118 Patienten der Escitalopram-10 mg-Gruppe, n = 123 Patienten der Escitalopram-20 mg-Gruppe, n = 125 Patienten der Citalopram-40 mg-Gruppe und n = 119 der Placebo-Gruppe mit einbezogen.

Die Endpunkte wurden anhand von folgenden Skalen erhoben: MADRS (primärer Endpunkt), *24-item Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A), *Clinical Global Impressions Improvement* (CGI-I), *Clinical Global Impressions Severity* (CGI-S), *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* (CES-D) und *16-item Quality of Life Questionnaire* (QOL).

Nach acht Wochen betrug die MADRS-Veränderung zum Basiswert -12,8 (Escitalopram 10 mg), -13,9 (Escitalopram 20 mg), -12,0 (Citalopram 40 mg) bzw. -9,4 (Placebo). Die Veränderungen waren jeweils signifikant vs. Placebo, nicht jedoch Escitalopram 20 mg vs. Citalopram 40 mg ($p = 0,09$). Die absoluten Differenzen vs. Citalopram betragen 0,8 bzw. 1,9 (Escitalopram 10 bzw. 20 mg).

Die HAM-D-Veränderung betrug -10,2 (Escitalopram 10 mg), -11,7 (Escitalopram 20 mg), -9,9 (Citalopram 40 mg) bzw. -7,6 (Placebo). Die Differenzen in Verum-Armen waren statistisch signifikant vs. Placebo (keine Angabe zum Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram). Die absoluten Differenzen vs. Citalopram betragen 0,3 bzw. 1,8 (Escitalopram 10 bzw. 20 mg).

Die CGI-I-Werte betragen 2,5 (Escitalopram 10 mg), 2,4 (Escitalopram 20 mg), 2,6 (Citalopram 40 mg) bzw. 3,0 (Placebo). Die Differenzen in Verum-Armen waren statistisch signifikant vs. Placebo (keine Angabe zum Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram).

Die CGI-S Veränderung betrug -1,3 (Escitalopram 10 mg), -1,4 (Escitalopram 20 mg), -1,2 (Citalopram 40 mg) bzw. -0,8 (Placebo). Die Veränderungen waren jeweils signifikant vs. Placebo, nicht jedoch Escitalopram 20 mg vs. Citalopram 40 mg ($p = 0,09$).

Die Response-Raten werden mit 50 % (Escitalopram 10 mg), 51,2 % (Escitalopram 20 mg), 45,6 % (Citalopram 40 mg) bzw. 27,7 % (Placebo) beschrieben. Auch hier waren die Veränderungen jeweils signifikant vs. Placebo, nicht jedoch untereinander.

Aufgrund von unerwünschten Ereignissen kam es bei 4,2 % (Escitalopram 10 mg), 10,4 % (Escitalopram 20 mg), 8,8 % (Citalopram 40 mg) bzw. 2,5 % (Placebo) der Patienten zu Therapieabbrüchen. Signifikanz wird für die Escitalopram-20 mg-Gruppe und die Citalopram-40 mg-Gruppe vs. Placebo beschrieben.

Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse wird mit 79,0 % (Escitalopram 10 mg), 85,6 % (Escitalopram 20 mg), 86,4 % (Citalopram 40 mg) bzw. 70,5 % (Placebo) angegeben. Signifikanz wird für die Escitalopram-20 mg-Gruppe und die Citalopram-40 mg-Gruppe vs. Placebo beschrieben.

Für keinen Parameter, insbesondere nicht für den primären Endpunkt, weist Escitalopram (in beiden Dosierungen) vs. Citalopram einen signifikanten Unterschied auf. Darüber hinaus fehlt ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Forest Laboratories, Inc. ist durch Koautorenschaft und Finanzierung an der Studie beteiligt.

Bei der Literaturstelle **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG)** handelt es sich um einen Auszug aus dem Gesetz, worin Bezug auf die Behandlung von Isomeren mit unterschiedlichen Eigenschaften als unterschiedliche Wirkstoffe im Sinne des AMG genommen wird. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Klein et al., Psychopharmacology 2006, beschreiben eine SERT-Bindungsstudie mit verschiedenen Dosen von Escitalopram und Citalopram bei 25 gesunden Probanden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziert.

Klein et al., Psychopharmacology 2007, beschreiben eine SERT-Bindungsstudie mit Escitalopram und Citalopram bei 15 gesunden Probanden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziert.

Kugaya et al., Biol Psychiatry 2004, beschreiben zwei Studien zur SERT-Verfügbarkeit und -blockade nach Einnahme von Fluoxetin bzw. Paroxetin mit 23 bzw. 10 Patienten. Escitalopram und Citalopram werden nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Eli Lilly finanziert.

Sacher et al., Int J Neuropsychopharmacol 2007, beschreiben eine Bildgebungsstudie zur Bindungskinetik am SERT an 30 gesunden Probanden. Escitalopram und Citalopram werden nicht untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Sánchez, Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006, ist ein narrativer Review zur Pharmakologie von Citalopram-Enantiomeren mit Hinblick auf die inhibitorische Wirkung von

R-Citalopram auf den Effekt von Escitalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Autorin ist Mitarbeiterin der Fa. Lundbeck.

Die Studien von **Chen et al.** (2005), **Kasper et al.** (2009), **El Mansari et al.** (2007), **Plenge und Wiborg** (2005), **Plenge et al.** (1991), und **Sánchez** (2003) wurden bereits unter Einwand 4 und 5 bewertet; die Studie von **Sánchez et al.** (2004) wurde bereits unter Einwand 1 bis 3 bewertet, s. o.

Die Publikation von **Tauscher et al.** (2002) wird in der Stellungnahme zitiert, liegt aber nicht im Volltext vor, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Das im Einwand erwähnte Fluoxetin ist nicht Gegenstand der vorgeschlagenen Festbetragsgruppe.

Weder anhand der Fachinformationen noch anhand der eingereichten Studien/Publicationen lässt sich ein klinisch relevanter pharmakologischer oder chemischer Unterschied der beiden Wirkstoffe ableiten.

4.2.2 Einwände zur therapeutischen Verbesserung und Vergleichbarkeit

Einwand (11):

Escitalopram ist Citalopram bei der Therapie der Depression in Wirksamkeit und Verträglichkeit relevant überlegen. Escitalopram hat einen signifikant höheren patientenrelevanten Nutzen aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Citalopram. Daher kann Escitalopram nicht ausgetauscht werden. Beide Substanzen können daher nicht in die gleiche Festbetragsgruppe eingruppiert werden.

Einwand (12):

Escitalopram ist gegenüber Citalopram eine therapeutische Verbesserung, u. a. im Sinne der § 35 SGB V und § 22 Abs. 3 VerfO G-BA. Escitalopram ist in folgenden patienten-relevanten Therapiezielen überlegen: Response, Remission und depressive Symptomatik (s. detaillierter weiter unten).

Einwand (13):

Es liegen mittlerweile neben einer Reihe von Einzelstudien mehrere Meta-Analysen vor, die einen Effektivitätsvorteil von Escitalopram über Citalopram belegen. Es konnte in diesem Zusammenhang auch gezeigt werden, dass dieser Unterschied klinische Relevanz besitzt.

Die beiden Substanzen können nicht, wie es wegen eines vermeintlich ähnlichen Wirkmechanismus nahe liegen könnte, als ähnlich wirksam betrachtet werden, vielmehr weisen sie klinisch relevante Wirksamkeitsunterschiede auf.

Einwand (14):

Sowohl individuelle Studien, als auch systematische Review-Arbeiten der verschiedenen Studien haben eindeutig belegt, dass Escitalopram gegenüber anderen SSRIs eine bessere Wirksamkeit entfaltet. Eine Reihe von Untersuchungen hat auch dargestellt, dass Escitalopram eine höhere therapeutische Effektivität, verglichen mit äquivalenten Dosen von Citalopram bei der Indikation Major Depression (MDD) entfaltet.

Bewertung:

Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Wirkstoffen einer Festbetragsgruppe im Sinne des § 35 SGB V ist keinesfalls gleichzusetzen mit einer freien Austauschbarkeit der Arzneimittel einer Festbetragsgruppe. Die Eingruppierung von Arzneimitteln in eine Festbetragsgruppe bedeutet, dass die Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind; es bedeutet nicht, dass diese Arzneimittel im Sinne einer Aut-idem-Regelung beliebig bei einem Patienten austauschbar sind. Ebenfalls sind mit einer Festbetragsgruppenbildung keine therapeutischen Entscheidungen hinsichtlich der Auswahl eines Fertigarzneimittels präjudiziert. Festbeträge haben soweit wie möglich eine für die Therapie hinreichende Auswahl zu gewährleisten.

Die Publikation von **Cipriani et al.**, Cochrane Database Syst Rev. 2009, ist ein Cochrane Review, der die Wirksamkeit, die Akzeptanz und die Verträglichkeit von Escitalopram mit trizyklischen und heterozyklischen Antidepressiva, anderen SSRI und neueren Wirkstoffen in der Behandlung der akuten Phase der Major Depression untersucht.

Beim Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram werden folgende Originalpublikationen berücksichtigt: Burke et al. (2002), Lepola et al. (2003), Colonna et al. (2005), Moore et al. (2005), Yevtushenko et al. (2007) und SCT-MD-02 (unveröffentlicht). Als primärer Endpunkt wurde die Response-Rate definiert (50 % auf der HAM-D-Skala – präferiert –, auf der MADRS-Skala, auf sonstigen Depressionsskalen oder 1 bis 2 Punkte in CGI-I).

Das Odds Ratio (OR) für die Non-Response-Rate (nach 6 bis 12 Wochen) wird in der Meta-Analyse im Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram mit 0,67 (95 % KI 0,50 bis 0,89, $p = 0,006$, $n = 1\,823$) zugunsten von Escitalopram angegeben. Die Heterogenität der Ergebnisse ist erhöht $I^2 = 49\%$. Für die frühe Phase des Ansprechens (Woche 1 bis 4) lagen keine Daten bzgl. der Response vor. Für die Langzeittherapie (Woche 16 bis 24) lag bzgl. der Response eine Studie vor, der Unterschied war nicht signifikant OR 0,96 (95 % KI: 0,60 bis 1,56, $p = 0,88$, $n = 357$).

Escitalopram wird als signifikant wirksamer bezüglich der Non-Remission-Rate (nach 6 bis 12 Wochen) im Vergleich zu Citalopram mit einem OR = 0,57 (95 % KI: 0,36 bis 0,90, $p = 0,02$, $n = 1\,823$) bei einem signifikanten Test auf Heterogenität angegeben. Die Heterogenität der Ergebnisse ist sehr hoch $I^2 = 80\%$. Für die frühe Phase des Ansprechens und für die Langzeittherapie lagen keine Daten bzgl. der Remission vor.

Für die Reduktion der depressiven Symptomatik wird ein signifikanter Unterschied zugunsten von Escitalopram anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz nach 6 bis 12 Wochen (-0,17, 95 % KI: -0,3 bis -0,04, $p = 0,009$, $n = 1\,392$) angegeben. Die Heterogenität der Ergebnisse wird mit $I^2 = 33\%$ angegeben.

Bezüglich des Parameters der Nicht-Beendigung der Studie aufgrund von unerwünschten Effekten wird kein signifikanter Unterschied von Escitalopram vs. Citalopram beschrieben, OR = 0,79 (95 % KI 0,47 bis 1,31, $p = 0,26$, $I^2 = 24\%$, $n = 1\,604$).

Insgesamt sind die Ergebnisse durch die überwiegend starke Heterogenität in ihrer Aussagekraft limitiert bzw. lassen keine Interpretation zu. Es wird auf die Bewertung der Primärstudien im Rahmen der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens verwiesen. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns von therapieäquivalenten Wirkstärken fehlt.

Cipriani et al., Lancet 2009, beschreiben einen systematischen Review einschließlich Meta-Analysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwölf neuer Antidepressiva. Für den Vergleich Escitalopram vs. Citalopram werden fünf Primärstudien berücksichtigt: Burke et al. (2002), Lepola et al. (2003), Colonna et al. (2005), Moore et al. (2005) und SCT-MD-02 (unveröffentlicht). Im Gegensatz zum Cochrane Review von Cipriani et al. (2009) wird die Studie von Yevtushenko et al. (2007) nicht berücksichtigt (eine Begründung für das Vorgehen findet sich nicht). Als primärer Endpunkt wurde die Response-Rate definiert (50 % auf der Hamilton depression rating scale (HDRS), auf der MADRS-Skala oder eine starke Verbesserung bzgl. CGI-I).

Das OR für die Response-Rate wird mit 0,68 (95 % KI 0,53 bis 0,87) für Citalopram vs. Escitalopram bzw. mit 1,47 (95 % KI 1,15 bis 1,90) für Escitalopram vs. Citalopram angegeben (n = 1 604). Angaben zur Heterogenität werden nicht gemacht.

Es wird auf die Bewertung der Primärstudien im Rahmen der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens verwiesen. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns von therapieäquivalenten Wirkstärken fehlt. Ein Teil der Autoren gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Colonna et al., Curr Med Res Opin 2005, beschreiben eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische (66 Zentren in Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Norwegen und Schweden) Studie zum direkten Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Escitalopram (10 mg/Tag, n = 175) und Citalopram (20 mg/Tag, n = 182) über einen Zeitraum von 24 Wochen mit Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einem MADRS-Basiswert von ≥ 22 bis < 40 . In die ITT-Analyse wurden 165 (Escitalopram 10 mg) bzw. 174 (Citalopram 20 mg) Patienten mit einbezogen.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung zum Basiswert des mittleren MADRS-Wertes während der Behandlungsdauer von 24 Wochen (über mehrere Erfassungszeitpunkte) unter der Annahme der Nichtunterlegenheit von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram definiert.

Die mittlere Differenz der MADRS-Werte zum Basiswert war nach 24 Wochen in der Escitalopram-Gruppe (Senkung von 29,8 auf 8,3) nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Citalopram-Studienarm (Senkung von 29,8 auf 9,3); die absolute Differenz betrug einen Punkt zwischen den beiden Gruppen. Ebenso wurde kein signifikanter Unterschied punktuell nach 8 Wochen festgestellt (Senkung um 16,6 vs. 15,6 Punkte für Escitalopram vs. Citalopram) die absolute Differenz betrug einen Punkt zwischen den beiden Gruppen. Es erfolgen keine Angaben zur mittleren Differenz, zu Standardabweichungen sowie zu p-Werten.

Es wurden zusätzliche explorative Auswertungen für die Unterteilung in moderate (Basiswert MADRS ≥ 22 und < 30 ; 51,5 % der Escitalopram-Gruppe und 48,9 % der Citalopram-Gruppe) und schwere Depressionen (Basiswert MADRS ≥ 30 ; 48,5 % der Escitalopram-Gruppe und 51,1 % der Citalopram-Gruppe) vorgenommen. Die Subgruppen wurden nicht prospektiv definiert. Für die Gruppe der moderaten Depressionen bestand nach 8 und nach 24 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Nach 8 Wochen wird eine Senkung von 26,2 auf 9,4 bei Escitalopram bzw. von 26,2 auf 11,7 bei Citalopram beschrieben, die absolute Differenz zwischen den Gruppen betrug 2,3 Punkte, $p < 0,05$. Nach 24 Wochen wird eine Senkung auf 6,0 bei Escitalopram bzw. auf 8,4 bei Citalopram beschrieben, die absolute Differenz zwischen den Gruppen betrug 2,4 Punkte; 95 % KI -0,15 bis -4,67, $p < 0,05$. Für die Gruppe der schweren Depressionen bestand weder nach 8 noch nach 24 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Senkung verlief von 33,5 auf 16,4 Punkte bei Escitalopram bzw. von 33,5 auf 16,3 Punkte bei Citalopram nach 8 Wochen (absolute Differenz 0,1 Punkte). Nach 24 Wochen konnte auf 10,5 Punkte bei Escitalopram bzw. auf 10,4 bei Citalopram (absolute Differenz 0,1 Punkte) gesenkt werden. Es finden sich keine Angaben zur mittleren Differenz über 8 oder 24 Wochen (primärer Endpunkt).

Bei der mittleren Veränderung im CGI-S-Wert wird nach 8 Wochen keine Signifikanz beschrieben (Senkung von je 4,24 auf 2,53 bei Escitalopram bzw. 2,70 bei Citalopram, absolute Differenz 0,17). Nach 24 Wochen (sekundärer Endpunkt) werden Absenkungen auf 1,75 bei Escitalopram bzw. 2,00 bei Citalopram beschrieben (absolute Differenz 0,25, $p < 0,05$).

Der Response-Anteil nach 8 Wochen war in der Escitalopram-Gruppe statistisch signifikant höher als im Citalopram-Arm (63 % vs. 55 %, $p < 0,05$). Nach 24 Wochen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (80 % vs. 78 %). Bei der Betrachtung der Subgruppen ist der Response-Anteil in der Gruppe der moderaten Depressionen 75 % für Escitalopram vs. 58 % für Citalopram, $p < 0,01$ nach 8 Wochen. Nach 24 Wochen ist der Unterschied nicht signifikant (82 % Escitalopram vs. 74 % Citalopram). In der Gruppe der schweren Depressionen ist der Unterschied weder nach 8 Wochen (51 % Escitalopram vs. 52 % Citalopram) noch nach 24 Wochen (78 % Escitalopram vs. 81 % Citalopram) signifikant.

Die Remission-Rate war nach 8 Wochen (55 % Escitalopram vs. 45 % Citalopram) sowie nach 24 Wochen (76 % Escitalopram vs. 71 % Citalopram) nicht signifikant unterschiedlich. Bei der Betrachtung der Subgruppen ist der Remitter-Anteil in der Gruppe der moderaten Depressionen 75 % für Escitalopram vs. 53 % für Citalopram, $p < 0,001$ nach 8 Wochen. Nach 24 Wochen ist der Unterschied nicht signifikant (82 % Escitalopram vs. 72 % Citalopram). In der Gruppe der schweren Depressionen ist der Unterschied weder nach 8 Wochen (33 % Escitalopram vs. 33 % Citalopram) noch nach 24 Wochen (70 % Escitalopram vs. 70 % Citalopram) signifikant.

Hinsichtlich der Verträglichkeit werden die beiden Wirkstoffe sowohl qualitativ als auch quantitativ als gleich beschrieben, der Unterschied in der Häufigkeit der gesamten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird als nicht signifikant angegeben.

Insbesondere im Hinblick auf die prospektiv definierte Patientengruppe und den primären Endpunkt konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen gezeigt werden. Trotz der nachvollziehbaren Rechnung des ANOVA-Modells erfolgt keine genaue Angabe über den Zeitverlauf zur mittleren Differenz (primärer Endpunkt). Angaben zu Standardabweichungen der Werte sowie zu p-Werten bei nicht signifikanten Ergebnissen fehlen ebenfalls. Für die Subgruppenanalyse werden nur punktuelle Angaben gemacht; hier besteht das Risiko des *Selective Reporting*. Wie von den Autoren selbst angeführt kann die Überlegenheit in der Subgruppe der moderaten Depressionen nach 8 Wochen auch ein Zufallsbefund sein. Studien mit einer prospektiven Subgruppendefinition sind daher zu fordern. Darüber hinaus ist auf den nicht dosisäquivalenten Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns hinzuweisen, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden.

Die Studie wurde durch den Hersteller finanziell unterstützt. Zwei der Autoren sind Mitarbeiter der Fa. Lundbeck, die dritte Autorin gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Gorman et al., CNS Spectr 2002, beschreiben eine Meta-Analyse mit gepoolten Daten aus drei ausgewählten multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit einem vergleichbaren Studiendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (10-20 mg/Tag) und Citalopram (20-40 mg/Tag) mit einer Behandlungsdauer von acht Wochen bei Patienten ≥ 18 Jahren ($n = 1\,321$ in der ITT-Analyse) und einem MADRS-Wert ≥ 22 . Es wurden folgende Publikationen berücksichtigt: Burke et al. (2002; beide Escitalopram-Arme), Montgomery et al. (2001; bzw. Lepola et al., 2003) und SCT-MD-02 (unveröffentlicht). Die Zitation der Studie von Wade et al. (2002) ist kein Bestandteil der Meta-Analyse. Es finden sich keine Angaben zur systematischen Recherche.

Die mittlere Differenz im MADRS-Wert zwischen Basiswert und dem 8-Wochen-Messpunkt war jeweils signifikant unterschiedlich bei Citalopram (-13,1) und Escitalopram (-13,8) vs. Placebo (-11,2, $p < 0,05$). Zwischen Escitalopram und Citalopram wurde keine signifikante Differenz festgestellt. Der mittlere CGI-I-Wert nach acht Wochen war jeweils statistisch signifikant unterschiedlich bei Citalopram (2,3) und Escitalopram (2,4) vs. Placebo (2,7, $p < 0,05$). Zwischen Escitalopram und Citalopram wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Auch im Hinblick auf die Responder ergibt sich kein Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen, lediglich vs. Placebo wird eine Signifikanz beschrieben: 59,3 % (Escitalopram) vs. 53,4 % Citalopram vs. 41,2 % Placebo.

Die gepoolte Analyse stellt eine Informationssynthese dar, der keine systematische Recherche zugrunde liegt. Die Meta-Analyse umfasst nur drei Publikationen und entspricht nicht der aktuellen Datenlage. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei Autoren sind Mitarbeiter bei der Fa. Forest Pharmaceutical, Inc., der andere Autor gibt einen möglichen Interessenkonflikt an.

Kasper et al., Int Clin Psychopharmacol 2006, beschreiben eine Meta-Analyse zur Untersuchung des Wirkungsbeginns (MADRS-Differenz nach einer Woche als primärer End-

punkt) von Escitalopram im Vergleich zu anderen Antidepressiva. Beim Vergleich von Escitalopram zu Citalopram wurden folgende vier Primärstudien eingeschlossen: Burke et al. (2002), Forest Laboratories, 2000 (SCT-MD-02, unveröffentlicht), Lepola et al. (2003) und Colonna et al. (2005). Die Auswahl der Studien umfasst ausdrücklich solche doppelblinde RCTs, die von H. Lundbeck oder Forest Laboratories unterstützt wurden und eine Endpunkt-Messung nach einer Woche aufweisen.

Bezüglich des primären Endpunktes besteht in keiner der eingeschlossenen Publikationen ein signifikanter Unterschied zwischen Escitalopram und Citalopram. Auch nach der zweiten Woche kann für keine der vier direkt vergleichenden Studien eine Signifikanz beschrieben werden. Eine Überlegenheit von Escitalopram vs. Citalopram im Hinblick auf das frühere Ansprechen wurde nicht gezeigt.

Eine Meta-Analyse wird nur im Vergleich Escitalopram vs. allen anderen Wirkstoffen durchgeführt. Hierfür wird eine signifikante Differenz berichtet. Der Einzelvergleich von Escitalopram vs. Citalopram fehlt hingegen.

Der Review liefert keine Erkenntnisse bezüglich des direkten Vergleichs zwischen Escitalopram und Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die eingeschlossenen Studien wurden finanziell unterstützt durch die Fa. Lundbeck bzw. Forest Laboratories, Inc. Ein Autor ist der Fa. Lundbeck zugehörig, alle Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Kennedy et al., Curr Med Res Opin 2009, beschreiben eine Meta-Analyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche und -auswahl. Escitalopram wurde vs. andere SSRI und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) verglichen. Sieben RCT-Primärstudien mit Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram wurden identifiziert (Burke et al., 2002; Colonna et al., 2005; Lalit et al., 2004 (nur HAM-D, nur 4 Wochen); Lepola et al., 2003; Li et al., 2006 (nur HAM-D, nur 6 Wochen); Moore et al., 2005; Rapaport et al., 2004). Fünf Studien wurden in die gepoolte Analyse entsprechend der Einschlusskriterien eingeschlossen: Burke et al. (2002), Colonna et al. (2005), Lepola et al. (2003), Moore et al. (2005), Rapaport et al. (2004, verlängerte Behandlung der Responder aus SCT-MD-02). 722 Patienten umfasste die Escitalopram-Gesamtgruppe vs. 742 Patienten der Citalopram-Gesamtgruppe. Einschlusskriterien bei der Literaturrecherche waren u. a.

Patienten ≥ 18 Jahre, Basiswert ≥ 16 auf der 17-item HAM-D-Skala oder ≥ 18 auf der MADRS-Skala.

Folgende Studien wurden ausgeschlossen:

- Burke et al. (2002): 10 mg Escitalopram-Arm (Begründung: um vergleichbare Dosierungen und um gleich balancierte Studienarme zu haben). In den Studien von Colonna et al. (2005) und Rapaport et al. (2004) wurden jedoch auch teilweise nur 10 mg eingesetzt. Es ergibt sich ein möglicher Hinweis auf *Selective Reporting*.
- Lalit et al. (2004), Li et al. (2006) und Yevtushenko et al. (2007; Begründung: da nur 4 bzw. 6 Wochen *Follow-up* bzw. nur HAM-D Skala verwendet wurde).

Zielgrößen und Zeitpunkt waren nach acht Wochen Veränderung im absoluten Wert des Depressionsscores (primärer Endpunkt). Sekundäre Endpunkte waren Response: ≥ 50 % (MADRS und HAM-D) Verringerung zum Ausgangswert und Remission: Endwert ≤ 12 (MADRS) bzw. ≤ 7 Punkte (HAM-D).

Es wurde eine Meta-Analyse in Form einer IPD-Analyse mit *fixed-effects models* vorgenommen (außer mit den Daten von Moore et al., 2005). Falls nur HAM-D Daten vorlagen, wurden diese entsprechend einer Literaturangabe mit dem Faktor 1,43 in MADRS-Werte umgerechnet.

Nach acht Wochen betrug der Gruppenunterschied bzgl. der Veränderung des Depressionsscores 1,2 Punkte MADRS (95 % KI 0,3 bis 2,1, $p = 0,0094$) zugunsten von Escitalopram. In der Escitalopram-Gruppe gab es 59,7 % Responder vs. 52,3 % in der Citalopram-Gruppe, $p = 0,0043$. Remission wird mit 47,8 % für Escitalopram vs 42,7 % für Citalopram angegeben, $p = 0,0517$.

Eine Subgruppenanalyse für schwere Depression (≥ 30 Punkte MADRS) zeigt einen Gruppenunterschied bei Veränderung des Depressionsscores von 2,0 Punkte MADRS (95 % KI 0,8 bis 3,3, $p = 0,0013$) zugunsten von Escitalopram. Responder waren Escitalopram 61,2 % vs. Citalopram 49,9 %, $p = 0,0012$. Remission wird mit 41,8 % für Escitalopram vs 35,5 % für Citalopram angegeben, $p = 0,0640$.

Es ergibt sich ein möglicher Hinweis auf *Selective Reporting*. Darüber hinaus ist die Extrapolation der HAM-D auf die MADRS-Scores und die alleinige Verwendung des fixed-

model-Ansatzes für die Fragestellung der Anerkennung einer therapeutischen Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA nicht geeignet. Die klinische Relevanz von einem Unterschied von 1,2 Punkten (bzw. 2,0 Punkten für schwere Depression) auf der MADRS-Skala ist fraglich, zumal eine Mindestdifferenz zur Bestimmung von klinischer Signifikanz für die MADRS nicht bekannt bzw. nicht valide belegt ist. Für eine Anerkennung einer therapeutischen Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA ist dieser Unterschied als geringfügig und daher nicht ausreichend sicher bzw. valide im Sinne einer therapeutischen Verbesserung einzustufen.

Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziell und durch Manuskripterstellung unterstützt. Ein Koautor ist der Fa. Lundbeck zugehörig. Alle Autoren geben einen möglichen Interessenkonflikt an.

Lam und Andersen, *Pharmacopsychiatry* 2006, beschreiben eine IPD-Meta-Analyse der Studiendaten zu Escitalopram vs. Citalopram aus den Primärstudien von Burke et al. (2002; Studienarm mit 10 mg Escitalopram nicht eingeschlossen), Lepola et al. (2003), und Rapaport et al. (2004). Letztere Studie beinhaltet keinen direkten Vergleich. Da nur zwei von mehreren in der Literatur vorhandenen Primärstudien gepoolt wurden, ist die Analyse selektiv. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Einer der beiden Autoren ist der Fa. Lundbeck zugehörig.

Lepola et al., *Int Clin Psychopharmacol* 2003, beschreiben eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische (Belgien, Kanada, Finnland, Frankreich, Norwegen, Schweden, Schweiz und Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Irland) Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (10-20 mg/Tag, n = 155) vs. Citalopram (20-40 mg/Tag, n = 160) und Placebo (n = 154) zur Depressionsbehandlung über einen Behandlungszeitraum von acht Wochen bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einem MADRS-Wert von ≥ 22 bis ≤ 40 . Circa 58 % der Patienten waren der Gruppe mit moderater Depression (MADRS ≥ 22 bis ≤ 29) zuzuordnen, ca. 42 % der Gruppe mit schwerer Depression (MADRS ≥ 30). In den ersten vier Behandlungswochen betrug die Dosierung 10 mg Escitalopram bzw. 20 mg Citalopram. Je nach individuellem Ansprechen wurde die Dosierung nach der vierten oder sechsten Behandlungswoche verdoppelt (vorgenommen bei 41 % der Escitalopram-, bei 43 % der

Citalopram- und 50 % der Placebogruppe). Zum Zeitpunkt der Woche 8 betrug die mittlere Dosis Escitalopram 14,0 mg vs. 28,4 mg Citalopram.

Eine Zwischenauswertung nach vier Wochen wurde auch von Montgomery et al. (2001) beschrieben (s. Bewertung unter Einwand 4 und 5).

Primärer Endpunkt war der Unterschied zwischen Escitalopram- und Placebo-Gruppe in der Veränderung des MADRS-Scores vom Basiswert zu Woche 8. Weitere Endpunkte waren Response (d. h. ≥ 50 % Verbesserung auf MADRS) und Remission (d. h. MADRS ≤ 12). Angaben zur Randomisierung und zum Concealment fehlen in der Publikation.

Für den primären Endpunkt nach acht Wochen wird für Escitalopram eine Veränderung um 15,0 Punkte vs. Citalopram um 13,6 Punkte vs. Placebo um 12,1 Punkte angegeben. Der Unterschied Escitalopram vs. Placebo ist signifikant ($p = 0,002$), der Unterschied Citalopram vs. Placebo ist nicht signifikant. Zur Signifikanz des Unterschiedes Escitalopram vs. Citalopram werden keine Angaben gemacht; es liegt ein selektives Berichten vor. Die absolute Differenz zwischen Escitalopram und Citalopram beträgt 1,4 Punkte.

Die Response-Rate wird nach acht Wochen mit 63,7 % für Escitalopram vs. 52,6 % für Citalopram vs. 48,2 % für Placebo angegeben. Die Unterschiede Escitalopram vs. Placebo, und Escitalopram vs. Citalopram ($p = 0,009$ bzw. $p = 0,021$) waren signifikant.

Die Remissions-Rate wird nach acht Wochen mit 52,1 % für Escitalopram vs. 42,8 % für Citalopram 43 % angegeben. Für Placebo werden keine Angaben gemacht. Der Unterschied zwischen Escitalopram vs. Citalopram ist signifikant ($p < 0,036$), zwischen Escitalopram bzw. Citalopram vs. Placebo werden keine signifikanten Unterschiede beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse waren vergleichbar zwischen Escitalopram vs. Citalopram (69,7 % vs. 65,0 %; 59,7 % in der Placebogruppe) und nach Ansicht der Studienärzte überwiegend mild (keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse). Die Abbruchraten betragen 5,8 % für Escitalopram vs. 5,0 % für Citalopram vs. 9,7 % für Placebo; eine Angabe zur Signifikanz fehlt.

Im primären Endpunkt (Unterschied in der Veränderung des MADRS-Scores von Escitalopram vs. Placebo) konnte eine Signifikanz gezeigt werden, nicht jedoch für die beiden Wirkstoffe untereinander. Die Ergebnisse der ersten vierwöchigen Phase wurden bereits im Jahr 2001 von Montgomery et al. 2001 publiziert (s. Bewertung unter Einwand 4 und 5). Eine Adjustierung des p-Wertes wegen multiplen Testen ist nicht erkennbar. Darüber hinaus fehlt ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine für die Therapie vergleichbaren Wirkstärken untersucht wurden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell unterstützt von der Fa. Lundbeck, und zwei der drei Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Montgomery et al., Int Clin Psychopharmacol 2007, beschreiben einen Review zu verschiedenen Antidepressiva und deren Überlegenheit gegeneinander. Die Systematik der Recherche wird nicht näher beschrieben. Für Escitalopram (20 mg/Tag) wird lediglich eine Überlegenheit der Klasse A Evidenz bezüglich der Wirksamkeit bei schweren Depressionen im Vergleich zu Citalopram (40 mg/Tag) und Paroxetin (40 mg/Tag) unter Nennung der Studien von Moore et al. (2005) und Boulenger et al. (2006) beschrieben. Es wird auf Meta-Analysen von Gorman et al. (2002), Auquier et al. (2003), Lepola et al. (2004), Kennedy et al. (2006) und Lam und Andersen (2006) bzw. Originalpublikationen (ohne Nennung) verwiesen. Die Ergebnisse oder methodische Inhalte der Originalstudien und der Meta-Analysen werden nicht angegeben oder kritisch diskutiert.

Die Datenlage entspricht nicht der aktuell verfügbaren Evidenz. Die genannten Primärpublikationen wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens (mit Ausnahme von Boulenger et al., 2006, da Vergleich mit Paroxetin) bewertet, s. dort. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Publikationen wurden finanziell unterstützt durch die Fa. Lundbeck. Zwölf der dreizehn Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Montgomery und Möller, Int Clin Psychopharmacol 2009, stellen in einem narrativen Review den Zusammenhang von Signifikanz und klinischer Relevanz von Escitalopram vs. anderer Antidepressiva. In die Analyse wurden nur die beiden Primärstudien Moore et al. (2005) und Yevtushenko et al. (2007) für den Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram mit einbezogen. Die Datenlage entspricht nicht der aktuell verfügbaren

Evidenz. Die genannten Primärpublikationen wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bewertet, s. u. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Beide Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Moore et al., Int Clin Psychopharmacol 2005, beschreiben eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische (keine Details) Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (20 mg/Tag, n = 138) vs. Citalopram (40 mg/Tag, n = 142) zur Depressionsbehandlung über einen Behandlungszeitraum von acht Wochen bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit einem MADRS \geq 30. Die Dosierung betrug in der ersten Behandlungswoche 10 mg Escitalopram vs. 20 mg Citalopram und wurde anschließend für die restlichen sieben Wochen für alle Patienten verdoppelt.

Primärer Endpunkt war der Unterschied zwischen Escitalopram und Citalopram in der Veränderung des MADRS Scores zum Basiswert zu Woche 8. Weitere Endpunkte waren Response (d. h. \geq 50 % Verbesserung auf MADRS) und Remission (d. h. MADRS \leq 12).

Für den primären Endpunkt wird für Escitalopram eine adjustierte Reduktion um 22,4 Punkte vs. 20,3 Punkte für Citalopram angegeben. Die adjustierte mittlere Differenz von 2,1 Punkten ist signifikant (95 % KI 0,01 bis 4,21, $p < 0.05$). Für die punktuellen Zeiträume nach Woche 1 und 4 werden keine Signifikanzen zwischen den Gruppen gezeigt.

Die adjustierten Responderaten werden nach acht Wochen mit für Escitalopram 76,1 % vs. 61,5 % für Citalopram angegeben, der Unterschied ist signifikant ($p = 0,009$). Die adjustierten Remissions-Raten werden nach acht Wochen für Escitalopram mit 56,1 % vs. 43,6 für Citalopram angegeben, der Unterschied ist signifikant ($p = 0,04$). Bezüglich des ebenfalls erhobenen CGI-S zeigte sich kein signifikanter Unterschied: Escitalopram -2,27 vs. Citalopram -2,15 ($p = 0,48$).

Unerwünschte Ereignisse waren vergleichbar zwischen Escitalopram vs. Citalopram (14,8 % vs. 16,4 %, $p = 0.70$). Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war nicht signifikant unterschiedlich: Escitalopram 2,9 % vs. Citalopram 6,3 %, $p = 0,17$.

Für den primären Endpunkt wird nach acht Wochen ein signifikanter Unterschied von 2,1 Punkten zwischen den beiden Gruppen beschrieben. Die klinische Relevanz der Unterschiede ist fraglich und für eine Anerkennung im Bewertungsrahmen des G-BA als geringfügig und daher nicht ausreichend sicher bzw. valide im Sinne einer therapeutischen Verbesserung einzustufen. Darüber hinaus fehlt ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns von therapieäquivalenten Wirkstärken. Angaben zur Randomisierung und zum Concealment sind unzureichend bzw. fehlen. Es gibt Hinweise darauf, dass die Studie in Frankreich durchgeführt wurde. Da genaue Angaben jedoch fehlen, bleibt unklar, in welchen Ländern die Studie durchgeführt wurde, daher kann die Übertragbarkeit nicht abschließend beurteilt werden.

Die Studie wurde finanziell von der Fa. Lundbeck unterstützt.

Nemeroff, J Psychiatr Res 2007, ist eine Übersichtsarbeit zu Diagnose und Behandlung (medikamentös und nicht medikamentös) schwerer Depressionen. Es handelt nicht um eine systematische, sondern um eine selektive Übersicht von Studien u. a. zu Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

SCT-MD-02, Forest Laboratories, unveröffentlicht, wird vom Stellungnehmer zitiert, nähere Angaben fehlen.

Eine Eigenrecherche auf der Homepage von Forest Laboratories (http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_SCT-MD-02_final.pdf, Zugriff am 27.10.2010) hat – unter zwingend notwendiger Zustimmung zu den „Legal Notices“ <http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRHome> – ergeben, dass es sich hierbei um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische (22 Zentren in den USA) Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (10-20 mg/Tag, n = 125) vs. Citalopram (20-40 mg/Tag, n = 123) vs. Placebo (n = 127) zur Depressionsbehandlung über einen Behandlungszeitraum von acht Wochen bei Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einem MADRS von ≥ 22 handelt. Die Studie wurde am 23.05.2000 abgeschlossen.

Primärer Endpunkt war der Unterschied zwischen Escitalopram und Citalopram in der Veränderung des MADRS Scores zum Basiswert zu Woche 8. Als sekundäre Endpunkte wurden der HAM-D, HAM-D Depressed Mood Item, CGI-I und CGI-S erhoben.

Für den primären Endpunkt wird für Escitalopram eine Reduktion um 12,9 Punkte vs. 13,0 Punkte für Citalopram vs. 11,2 Punkte für Placebo angegeben. Die absolute Differenz zwischen Escitalopram und Citalopram beträgt 0,1 Punkte. Es wird lediglich eine Signifikanzangabe für den Vergleich Escitalopram vs. Placebo angegeben, der Unterschied ist nicht signifikant: 95 % KI -3,9 bis 1,0, $p = 0,251$. Die Reduktion auf der HAM-D-Skala beträgt 10,4 Punkte für Escitalopram vs. 11,4 Punkte für Citalopram vs. 9,6 Punkte für Placebo.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 79,2 % (Escitalopram) vs. 81,3 % (Citalopram) vs. 75,6 % (Placebo) auf. Angaben zur Signifikanz fehlen. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen wird mit 8,8 % für Escitalopram vs. 4,1 % für Citalopram vs. 3,1 % für Placebo berichtet. Angaben zur Signifikanz fehlen.

Eine abschließende valide Bewertung der Studie ist aufgrund der nicht vorhandenen Veröffentlichung – und der nur online einsehbaren und nicht druckbaren Form auf der Internetseite von Forest Laboratories – abschließend nicht möglich. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Escitalopram weder gegenüber Citalopram noch gegenüber Placebo eine signifikant verbesserte Wirksamkeit aufweist. Dennoch fehlt auch hier ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden. Die Studie wurde bereits im Jahr 2000 beendet, sodass sich Hinweise auf einen Publikationsbias ergeben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Yevtushenko et al. Clin Ther 2007, beschreiben eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische (acht Zentren in Russland) Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von fixen Dosen von Escitalopram (10 mg/Tag, $n = 109$) vs. Citalopram (10 mg/Tag, $n = 111$ oder 20 mg/Tag, $n = 110$) zur Behandlung der Major Depression über einen Zeitraum von sechs Wochen bei Patienten im Alter von 25 bis 45 Jahren mit einem MADRS-Score ≥ 25 . In die ITT-Analyse wurden $n = 108$ (Escitalopram 10 mg), $n = 106$ (Citalopram 10 mg) bzw. $n = 108$ (Citalopram 20 mg) mit einbezogen. Nähere Angaben zur Randomisierung und zum Concealment fehlen.

Als primärer Endpunkt wurde der Unterschied zwischen Escitalopram und den beiden Citalopram-Gruppen bzgl. der Veränderung des MADRS-Scores vom Basiswert zu Woche 6 definiert. Weitere Endpunkte waren Response (d. h. $\geq 50\%$ Verbesserung auf MADRS-Skala) und Remission (d. h. $\text{MADRS} \leq 12$).

Nach sechs Wochen wird für den primären Endpunkt eine Reduktion von 28,70 Punkten (Escitalopram 10 mg) vs. 20,11 Punkte bzw. vs. 25,19 Punkte (Citalopram 10 mg bzw. 20 mg) beschrieben; Signifikanz für beide Vergleiche $p < 0,001$. Die absolute Differenz zwischen den Gruppen beträgt 8,59 Punkte (vs. 10 mg Citalopram) bzw. 3,51 Punkte (vs. 20 mg Citalopram).

61,1 % der Escitalopram-Gruppe, 61,3 % der Citalopram-10 mg-Gruppe und 72,2 % der Citalopram-20 mg-Gruppe hatten zu Beginn einen $\text{MADRS} \geq 35$. In der Subgruppe der schweren Depression betrug die Reduktion im primären Endpunkt 30,33 (Escitalopram) vs. 20,87 (Citalopram 10 mg) vs. 26,34 (Citalopram 20 mg). Die adjustierte mittlere Differenz zwischen den Gruppen beträgt 9,46 Punkte (vs. 10 mg Citalopram) bzw. 3,99 Punkte (vs. 20 mg Citalopram); Signifikanz für beide Vergleiche $p < 0,001$.

Der sekundäre Endpunkt Response wird nach sechs Wochen mit 95,4 % (Escitalopram 10 mg) vs. 44,3 % bzw. 83,3 % (Citalopram 10 mg bzw. 20 mg) beschrieben; Signifikanz für beide Vergleiche $p < 0,001$. Die Remission wird nach sechs Wochen mit 89,8 % (Escitalopram 10 mg) vs. 25,5 % bzw. 50,9 % (Citalopram 10 mg bzw. 20 mg) beschrieben; Signifikanz für beide Vergleiche $p < 0,001$.

Unerwünschte Ereignisse werden in der Escitalopram-Gruppe seltener beschrieben als in den Citalopram-Gruppen 7/108 vs. 16/106 bzw. 19/108 (jeweils $p < 0,05$).

Die Studienergebnisse von Yevtushenko et al. (2007) liegen außergewöhnlich weit oberhalb der Punktschätzer der anderen Studien, sodass die Vergleichbarkeit kritisch zu beurteilen ist. Darüber hinaus ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext im Bewertungsrahmen des G-BA nicht oder nur eingeschränkt möglich. Es finden sich keine näheren Angaben zu den Studienzentren und den dort eingeschlossenen Patienten. Allgemein ist kulturellen Aspekten bei der Behandlung der Depression verstärkt Rechnung zu tragen. Da neben Angaben zu den Studienzentren auch Informationen zur ethnischen Herkunft der Studienteilnehmer dieser

in Russland durchgeführten Studie fehlen, ist es somit fraglich, ob die Studie auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar ist. Ein Dosisvergleich von 10 mg vs. 10 mg ist für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant, zumal die 10 mg-Dosis Citalopram nicht der zugelassenen Initialdosis bei der Indikation Depression entspricht. Sie wird in der Fachinformation nur vorgesehen für bestimmte Patientengruppen: „Patienten mit Einschränkung der Leberfunktion sollten eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag erhalten“ (z. B. Fachinformation Citalopram Heumann 30/60 mg Filmtabletten, Stand Januar 2010). Darüber hinaus fehlt grundsätzlich ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden. Zusammenfassend sind die Ergebnisse und die damit verbundenen offenen Fragen für eine Anerkennung einer therapeutischen Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA nicht geeignet.

Die Studie wurde u. a. von ARBACOM unterstützt.

Die Studie von **Burke et al.** (2002) wurde bereits unter Einwand 6 bis 10 und die Studie von **Llorca et al.** (2005) bereits unter Einwand 4 bis 5 bewertet, s. o.

Die in diesem Zusammenhang zitierte Publikation von **Henry et al.** (2005) liegt weder im Volltext vor noch ist sie im Literaturverzeichnis aufgeführt, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Einwand (15):

Die überlegene Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Citalopram zeigt sich bei schwer depressiv Erkrankten noch deutlicher. Während die Wirksamkeit von Citalopram mit zunehmender Schwere der Erkrankung abnimmt, führt Escitalopram mit steigendem Schweregrad zu einer deutlichen Symptomverbesserung.

Die Studienlage zeigt konsistent die statistisch signifikante Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram. Je schwerer die Depression, desto größer wird der

Unterschied in der Wirksamkeit zu Gunsten von Escitalopram. Diese Überlegenheit ist größer als die, die üblicherweise in Zulassungsstudien zwischen Verum und Placebo gezeigt wird, und die Melander et al. (2008) als Unterschied auf einer Depressionsskala von 2 Punkten berechnet hat. Diese ausgeprägte klinische Wirksamkeit von Escitalopram insbesondere bei schweren Depressionen ist auch nach den bereits diskutierten Relevanzkriterien von Montgomery und Möller (2009) klinisch relevant.

Bewertung:

Die **S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“** (DGPPN, Langfassung Version 1.0, November 2009) befasst sich mit der Diagnose und Therapie der unipolaren Depression. Eine neue Version der Leitlinie ist verfügbar (Version 1.1, Dezember 2009; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf, Zugriff am 27.10.2010). Die aktuell verfügbare Leitlinie enthält keine Aussagen zum Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes 1a und 1b, 2008, sind Statistiken der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu Diagnosedaten der Krankenhäuser. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Kessing, Br J Psychiatry 2004, beschreibt den Zusammenhang der ICD-10-Klassifikation bzgl. des Schweregrades einer Depression mit dem Risiko des Wiederauftretens und der Suizidalität. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde u. a. von der Fa. Lundbeck finanziert.

Melander et al., Eur Neuropsychopharmacol 2008, beschreiben eine Meta-Analyse auf Basis von Zulassungsstudien von SSRIs bzw. SNRIs vs. Placebo, jedoch nicht selektiv vom direkten Vergleich Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Stiftung Deutsche Depressionshilfe 1 und 2 sind allgemein beschreibende Artikel über die Volkskrankheit Depression („*Burden of Disease*“) sowie über Aufklärungsarbeit und dessen mögliche Effekte. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Thase, J Clin Psychiatry 1999, fasst eine Expertendiskussion einer Konferenz über Therapieziele bei antidepressiver Therapie zusammen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Studien von **Lepola et al.** (2004) und **Llorca et al.** (2005) wurden bereits unter Einwand 4 und 5 bewertet, s. o. Die Studien von **Gorman et al.** (2002), **Kennedy et al.** (2009), **Lam und Andersen** (2006), **Montgomery und Möller (2009)**, **Nemeroff** (2007) und **Yevtushenko et al.** (2007) wurden bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.

Es liegen keine Belege aus prospektiv geplanten, direkt vergleichenden Studien vor, die für das Krankheitsbild der schweren Depression eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung von Escitalopram vs. Citalopram im primären Endpunkt zeigen und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Bei den vorgelegten Studien handelt es sich in erster Linie um post-hoc Subgruppen-Analysen, die zudem nicht methodisch adäquat mittels Testung auf einen Interaktionsterm durchgeführt wurden.

4.2.2.1 Depressive Symptomatik

Einwand (16):

Veränderung der depressiven Symptomatik (Punkteunterschied auf einer Depressions-Skala zwischen Beginn und Ende einer Studie): Escitalopram verbessert die depressive Symptomatik klinisch relevant stärker als Citalopram.

In zwei Überlegenheitsstudien verbessert sich die depressive Symptomatik im Behandlungsverlauf unter Escitalopram statistisch signifikant und klinisch relevant stärker als unter Citalopram.

Einwand (17):

Escitalopram ist für den Zeitraum Studienbeginn bis Woche 6-12 statistisch signifikant wirksamer in der Reduktion der depressiven Symptome als Citalopram.

Einwand (18):

In Studien, die zu einer Zulassung eines neuen Antidepressivums führen, wird in der Regel eine Differenz von 2 Punkten zwischen Verum und Plazebo gefordert, um die klinische Relevanz eines statistisch signifikanten Ergebnisses zu begründen. Nach Montgomery und Möller (2009) liegt eine klinisch relevante Überlegenheit eines Antidepressivums gegenüber einer Vergleichssubstanz vor, wenn 50 % dieser Differenz erreicht sind. Dies entspricht somit einem Wirkunterschied zwischen zwei Antidepressiva von 1 Punkt auf den Depressionsskalen MADRS oder HAMD.

Bewertung:

Lundbeck, Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht Version 1.0, 19. November 2008: Auftrag A05 20A, Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen, 2009, ist eine von der Fa. Lundbeck GmbH durchgeführte Meta-Analyse mit sechs Primärstudien zu Escitalopram vs. Citalopram (Burke et al., 2002; Colonna et al., 2005; Lepola et al., 2003; Moore et al., 2005; SCT-MD-02, unveröffentlicht und Yevtushenko et al., 2007). Die Auswertung und die Ergebnisse ähneln dem Cochrane Review von Cipriani et al. (2009). Die in der Meta-Analyse verwendeten Kohortengrößen sind durchgehend für alle eingeschlossenen Studien geringer als im Cochrane Review von Cipriani et al., 2009 (z. B. insgesamt n = 1 823 bei Cipriani et al., 2009 vs. n = 1 640 in der Meta-Analyse der Response-Rate von Lundbeck).

Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Escitalopram wird bzgl. der Reduktion depressiver Symptomatik (MADRS) anhand der durchschnittlichen Mittelwertdifferenz nach sechs bis acht Wochen beschrieben (1,60; 95 % KI: 0,72 bis 2,49, p = 0,0004, I² = 13 %). Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Escitalopram zeigte sich ebenso bei MADRS-

Reduktion anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz nach 6 bis 8 Wochen (0,19, 95 % KI: 0,08 bis 0,29, $p = 0,0006$, $I^2 = 16$ %).

Das berichtete OR für das Response nach sechs bis acht Wochen der Behandlung liegt bei 0,68 (95 % KI: 0,49 bis 0,93; $p = 0,02$) zugunsten von Escitalopram. Hierbei handelt es sich offensichtlich entgegen der Angabe nicht um die Response-Rate, sondern – analog zum Cochrane Review von Cipriani et al. (2009) – um die *Failure to Respond*-Rate. Das Ergebnis der Meta-Analyse ist mit hoher Heterogenität verbunden ($I^2 = 55$ %). Aus diesem Grund wurde eine weitere Meta-Analyse durchgeführt, die die stark abweichende Studie von Yevtushenko et al. (2007) ausschließt. Das berichtete OR für das Response (gemeint die Non-Response-Rate) nach sechs bis acht Wochen der Behandlung liegt in diesem Fall bei 0,73 (95 % KI: 0,55 bis 0,97; $p = 0,03$) zugunsten von Escitalopram ($I^2 = 42$ %).

Escitalopram wird als signifikant wirksamer bezüglich der Remission (nach sechs bis acht Wochen) im Vergleich zu Citalopram mit OR = 0,45 (95 % KI: 0,24 bis 0,85, $p = 0,01$) bei einem signifikanten Test auf Heterogenität ($I^2 = 84$ %) angegeben. Hierbei ist zu beachten, dass im Gegensatz zu Cipriani et al. (2009) die Studien von Burke et al. (2002) und SCT-MD-02 (unveröffentlicht) aus der Meta-Analyse für die Remission ausgeschlossen werden. Beim zusätzlichen Ausschluss von Yevtushenko et al. (2007) wird das OR = 0,65 (95 % KI: 0,50 bis 0,85; $p = 0,001$; $I^2 = 0$ %) zugunsten von Escitalopram angegeben.

Die Meta-Analyse zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Escitalopram und Citalopram bei Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (OR = 0,99; 95 % KI: 0,51 bis 1,91, $p = 0,97$, $I^2 = 33$ %) oder bzgl. unerwünschter Ereignisse insgesamt (OR = 1,16; 95 % KI: 0,80 bis 1,68, $p = 0,44$, $I^2 = 39$ %).

Für die Langzeittherapie lag nur eine Studie vor (Colonna et al., 2005), welche im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet wurde (s. o.).

Eine Interpretation der Meta-Analyse erscheint insbesondere für die Parameter Response und Remission aufgrund der hohen Heterogenität nicht möglich. Diese Senkung des MADRS-Wertes um durchschnittlich 1,60 ist hinsichtlich der klinischen Relevanz und für

die Fragestellung der Anerkennung einer therapeutischen Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA als geringfügig und daher nicht ausreichend sicher bzw. valide im Sinne einer therapeutischen Verbesserung einzustufen. Hierzu sei auch auf das Dokument zum IQWiG-Auftrag A05-20A „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“, Version 1.0, Stand 16.06.2009 und dort insbesondere auf die Diskussion zur zitierten Studie Duru und Fantino (2008), welche dieser Stellungnahme nicht im Volltext beilag, verwiesen. Ebenfalls ist auf den durchweg nicht dosisäquivalenten Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns hinzuweisen. Wie z. B. vom Stellungnehmer in der Publikation bzgl. dem Vergleich von Duloxetin vs. Escitalopram selbst hingewiesen, „[...] werden daher die Höchstdosis (60 mg/d Duloxetin) mit der niedrigsten Tagesdosierung (10 mg/d Escitalopram) verglichen. Auf dieser Grundlage ist ein Vergleich der beiden Wirkstoffe nicht möglich“. Dieses Argument ist analog auf den Vergleich fairer Dosen von Escitalopram und Citalopram zu übertragen.

Alle weiteren im Rahmen dieser Einwände zitierten Studien/Publicationen wurden bereits zuvor bei anderen Einwänden bewertet, s. o.:

Auquier et al. (2003), Lepola et al. (2004) und Llorca et al. (2005): Einwand 4 und 5

Cipriani et al. (2009), Gorman et al. (2002), Kennedy et al. (2009), Lam und Andersen (2006), Montgomery und Möller (2009), Moore et al. (2005) und Yevtushenko et al. (2007):Einwand 11 bis 14

Melander et al. (2008): Einwand 15

4.2.2.2 Response

Einwand (19):

Response (mindestens 50 %ige Verbesserung der depressiven Symptomatik auf einer Depressionsskala): Auf eine Therapie mit Escitalopram sprechen etwa 20 % mehr Patienten an als auf eine Therapie mit Citalopram.

Nach acht bzw. sechs Wochen sprechen unter Escitalopram statistisch signifikant mehr Patienten auf die Therapie an als unter Citalopram.

Einwand (20):

Escitalopram ist nach 6-12 Wochen statistisch signifikant wirksamer in der Response als Citalopram.

Für den Parameter frühe Response (1-4 Wochen) lagen keine Daten vor. In dem Parameter Follow-up Response (Monat 4-6) wurde eine Studie mit 357 Patienten eingeschlossen. Dort ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Escitalopram und Citalopram.

Einwand (21):

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Response ist als klinisch relevant einzustufen.

Bewertung:

Die **Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression** (EMA, 2002), enthält allgemeine Hinweise der EMA zur Gestaltung klinischer Studien in der Depressionsbehandlung. Das Dokument enthält keine Angaben zu einzelnen Wirkstoffen, wie z. B. Escitalopram und Citalopram. Die in dem Dokument unter Punkt 3 genannten Kriterien zum „Assessment of Efficacy Criteria“ und dort insbesondere Punkt 3.1 „Short-term trials“ wurden bei der Auswertung der vorliegenden Stellungnahmen und der dazugehörigen Publikationen berücksichtigt. Es ist darauf hinzuweisen, dass der in der „Note for guidance“ genannte Unterschied nur in methodisch belastbaren Studien valide ist. Hierzu siehe Bewertung der einzelnen Studien in der vorliegenden Bewertung.

Der **Abschlussbericht A05-20A** (IQWiG) hatte nicht zum Ziel Citalopram und Escitalopram zu vergleichen, sondern Venlafaxin und Duloxetin im Vergleich zu Placebo, anderen Antidepressiva und untereinander. Er enthält somit keine Angaben zum direkten Vergleich der Behandlung mit Escitalopram zu Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Der **Abschlussbericht A05-20C** (IQWiG) wurde unter der Fragestellung des Vergleichs von Bupropion, Mirtazapin oder Reboxetin mit Placebo oder untereinander oder mit anderen Antidepressiva erstellt. Er enthält somit keine Angaben zum Vergleich einer Behandlung mit Escitalopram im direkten Vergleich zu Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Studie von **Montgomery und Möller** (2009) wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet (s. o.). Bezüglich eines klinisch relevanten Unterschieds der Responder-Raten beschreiben die Autoren eine nötige Differenz von 10 % oder mehr.

„Difference in responder rates between treatments

In studies submitted for licensing approval, a difference of 10 % or more between the treatments and placebo has been regarded as sufficient to establish the clinical relevance of the advantage, although the accepted figure is lower with some types of medication compared with placebo, for example, statins where it is less than 5 %. The same figure of 10 % or more has been used by pricing committees such as the National Committee for Clinical Excellence in the UK to establish that the extra efficacy benefit is worth the extra cost premium to obtain a superior treatment.“

Saeterdal et al., The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services 2007, ist ein Auszug aus einem Bericht (systematischer Review), der u. a. die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram vs. Citalopram untersucht. Insgesamt wurden vier Studien zum Vergleich Escitalopram vs. Citalopram in die Bewertung und in eine Meta-Analyse der Originalstudien eingeschlossen (Burke et al., 2002; Colonna et al., 2005; Lepola et al., 2003; Moore et al., 2005).

Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass Escitalopram zu einer statistisch signifikanten Verbesserung bezüglich der MADRS Response-Rate (OR = 0,70; 95 % KI 0,52 bis 0,94; p = 0,02) und Remissions-Rate (Studie von Burke et al., 2002 nicht mit eingeschlossen, OR = 0,70; 95 % KI 0,54 bis 0,91; p = 0,008) führt sowie eine signifikant geringere Gesamtabbruchrate (nur drei Studien eingeschlossen, OR = 0,50; 95 % KI 0,33 bis 0,77; p = 0,002) aufweist.

Bezüglich der Abbruchrate durch unerwünschte Ereignisse (OR = 0,67; 95 % KI 0,42 bis 1,09; p = 0,22), sowie unerwünschten Ereignissen insgesamt (OR = 0,86; 95 % KI 0,63 bis 1,15; p = 0,22) werden keine signifikanten Unterschiede beschrieben.

Der Review berücksichtigt nur vier Primärstudien und entspricht damit nicht der aktuell verfügbaren Evidenz. Die Aussagekraft ist dadurch limitiert. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Studien von **Auquier et al.** (2003), **Lepola et al.** (2004) und **Llorca et al.** (2005) wurden bereits unter Einwand 4 und 5 bewertet, s. o. Die Studien von **Cipriani et al.** (2009), **Kennedy et al.** (2009), **Lam und Andersen** (2006), **Moore et al.** (2005) und **Yevtushenko et al.** (2007) wurden bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o. Die Studie von **Thase** (1999) wurde bereits unter Einwand 15 bewertet, s. o.

4.2.2.3 Remission

Einwand (22):

Remission (Verringerung der depressiven Symptomatik bis unter einen bestimmten Schwellenwert auf einer Depressions-Skala, bei dem die Kriterien für eine Depression nicht mehr erfüllt sind): Dieses Hauptziel einer antidepressiven Akuttherapie, der Rückgang der depressiven Symptomatik, wird unter Escitalopram von 30 % mehr Patienten erreicht als unter Citalopram.

Einwand (23):

In den direkten Vergleichsstudien remittieren nach acht bzw. sechs Wochen unter Escitalopram statistisch signifikant mehr Patienten als unter Citalopram.

Escitalopram ist statistisch signifikant wirksamer in der Remission als Citalopram.

In den Parametern frühe Response (1-4 Wochen) und Follow-up Response (Monat 4-6) lagen keine Daten vor.

Anmerkung: Hier meinte der Stellungnehmer wahrscheinlich Remission und nicht Response.

Einwand (24):

Es gibt einen Beleg für den Nutzen von 10-20 mg Escitalopram im Vergleich zu 20-40 mg Citalopram bezüglich der Remission und der Änderung der depressiven Symptomatik (Ansprechen und mittlere Änderung der depressiven Symptomatik) in der Kurzzeit-Akuttherapie.

Die Studien von Yevtushenko et al. (2007) und Moore et al. (2005) zeigen über einen Behandlungszeitraum von 6 bzw. 8 Wochen signifikante Ergebnisse für einen zusätzlichen Nutzen von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram in der Kurzzeit-Akuttherapie depressiver Störungen.

Bewertung:

Sobocki et al., Int J Clin Pract 2006, beschreiben eine einarmige (ohne Kontrollgruppe) Beobachtungsstudie in Schweden mit unterschiedlichen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieregimen zur Behandlung der Depression. Ein direkter Vergleich der beiden Wirkstoffe Escitalopram und Citalopram wird nicht vorgenommen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziell unterstützt.

Wessling und Ramsberg, The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency 2008, ist ein Review der schwedischen Bewertungsbehörde. Der Review berücksichtigt nur drei Primärstudien: Colonna et al. (2005), Lepola et al. (2003) und Moore et al. (2005). Einschlusskriterien für den Review waren u. a.: direkte Vergleichsstudie von Escitalopram vs. Citalopram, Studienlänge > 6 Monate; Angabe der Remissions-Rate (MADRS \leq 12, HAM-D \leq 7). Der Review berücksichtigt nur drei Primärstudien und entspricht damit nicht der aktuell verfügbaren Evidenz. Die Aussagekraft ist dadurch limitiert. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Studie von **Montgomery und Möller** (2009) wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet (s. o.). Bezüglich des Endpunktes Remission beschreiben die Autoren, dass für die Feststellung der Remission ein entsprechend langer Zeitraum nötig ist und Kurzzeitstudien nicht geeignet sind.

“However, remission is a clinical outcome that is not commonly achieved in short-term treatment and this approach is therefore only appropriate where sufficient number of patients are included in the individual short-term studies to justify the analysis.

[...]

Remission during treatment with antidepressants, which are generally slow to work, normally takes longer than the usual 8 weeks in the shortterm treatment studies. The number of patients in remission after the short-term treatment is likely to be too small for a valid test of possible differences between treatments in an individual study.”

Ähnlich äußert sich dazu **Thase** (1999), dessen Studie bereits unter Einwand 15 bewertet wurde (s. o.).

While a 50 % improvement from baseline scores on the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) or Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) is acceptable for short-term comorbid depression and anxiety, it is not acceptable for long-term benefit; a 50 % improvement is not a predictor of sustained remission, and symptoms will most likely reappear.

Die Studie von **Lepola et al.** (2004) wurde bereits unter Einwand 4 und 5 bewertet, s. o. Die Studien von **Cipriani et al.** (2009), **Kennedy et al.** (2009), **Moore et al.** (2005) und **Yevtushenko et al.** (2007) wurden bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o. Die Publikationen von **Lundbeck** (2009) und **Saeterdal et al.** (2007) wurden bereits unter Einwand 16 bis 18 bewertet, s. o.

Die vorgelegten direkt vergleichenden Primärstudien zeigen bzgl. der Ergebnisse von Response und Remission, die in den Studien lediglich als sekundäre Zielgrößen definiert waren, ein heterogenes Bild in der Signifikanz, sodass sich keine Belege für eine therapeutische Verbesserung ableiten lassen. Betrachtet man die einzig verfügbare Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen (Colonna et al., 2005), so konnte weder für Response noch für Remission eine Signifikanz zwischen den beiden Wirkstoffen nach 24 Wochen gezeigt werden. Auch aus den vorgelegten Meta-Analysen lässt sich u. a. auf der großen Heterogenität der Ergebnisse kein Beleg für eine therapeutische Überlegenheit von Escitalopram gegenüber Citalopram ableiten.

Bezüglich der beiden Zielgrößen Response und Remission sind implizit klinische Bewertungskriterien zur Relevanz eingeflossen: Response mit 50%iger Reduktion als deutlich postulierte Symptomreduktion bzw. Remission als Abfall der Symptomatik auf Wert mit kaum oder nicht mehr merklicher Symptomatik (EMA Guideline, 2002). Es gilt jedoch ebenso, dass keine methodisch adäquaten und belastbaren empirischen Untersuchungen zu einer für diese Maße validierten klinischen Relevanzgrenze vorliegen. Inwieweit diese allgemein verwendeten Größen die klinische Relevanz ausreichend widerspiegeln und zur Bestimmung der therapeutischen Verbesserung lediglich die statistische Signifikanz herangezogen wird ist daher fraglich.

4.2.2.4 Unterwünschte Arzneimittelwirkungen

Einwand (25):

Im Vergleich zu Citalopram sind 20 von 26 Nebenwirkungen bei Escitalopram in Häufigkeit und Schweregrad deutlich verringert (§ 22 Abs. 3 S. 3 Nr. 3 VerfO), darüber hinaus gibt es 13 zusätzliche Nebenwirkungen unter Citalopram.

Folgende Nebenwirkungen sind ausschließlich für Citalopram aufgeführt (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“): Pankreatitis, Atemnot, Extrapyramidale Störungen (EPS), Allergische Reaktionen, Abdominalschmerzen, Apathie, Photosensibilisierung, Asthenie, Kopfschmerzen, Husten, Flatulenz, Vermehrter Speichelfluss, Gestörtes Allgemeinempfinden.

Unter der Therapie mit Citalopram treten damit zum größten Teil schwerwiegende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Pankreatitis oder allergische Reaktionen, auf. Diese Nebenwirkungen sind für Escitalopram nicht in der Fachinformation aufgeführt. Darüber hinaus bestehen Unterschiede in den Häufigkeiten vieler Nebenwirkungen. 77 % der Nebenwirkungen treten häufiger unter Citalopram auf.

Einwand (26):

Es gibt einen Beleg für eine geringe Rate an unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der Kurzzeit-Akuttherapie sowohl für Escitalopram wie auch für Citalopram. In einer Studie (Yevtushenko et al.) ist die Rate unerwünschter Ereignisse in der Escitalopram-Gruppe noch signifikant geringer als in der Citalopram-Gruppe, in der anderen Studie (Moore et al.) ist die Rate unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Einwand (27):

Escitalopram und Citalopram unterscheiden sich nicht signifikant in der Gesamt-Abbruchrate.

Bewertung:

Alle im Rahmen dieser Einwände zitierten Studien/Publicationen wurden bereits zuvor bei anderen Einwänden bewertet, s. o.:

Cipriani et al. (2009), Moore et al. (2005) und Yevtushenko et al. (2007): Einwand 11 bis 14

Saeterdal et al. (2007): Einwand 16 bis 18

Wessling und Ramsberg (2008): Einwand 19 bis 21

Anhand der derzeit verfügbaren Fachinformationen (s. o.) lässt sich ableiten, dass es weder einen relevanten qualitativen noch relevanten quantitativen Unterschied bzgl. der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gibt. Zum Beispiel wird zur sehr seltenen Neben-

wirkung einer Pankreatitis in verschiedenen Fachinformationen von Citalopram ausgeführt:

„Fälle von Pankreatitis und Hepatitis in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Citalopram wurden berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang ist nicht gesichert.“

Bezüglich der Verträglichkeit und der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen können mit Ausnahme der insgesamt kritisch zu bewertenden Studie von Yevtushenko et al. (2007; s. o.) keine signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram und Escitalopram belegt werden. Dieses Ergebnis wird auch durch die vorgelegten Meta-Analysen gestützt.

Einwand (28):

Neben sehr unterschiedlicher Metabolisierung sind einige SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin) potente Hemmstoffe einzelner P450-Isoenzyme mit einem erheblichen Risiko für Arzneimittelinteraktionen. Sertralin ist hier wesentlich günstiger, Citalopram und Escitalopram praktisch frei von diesen Problemen.

Bewertung:

Es wird kein Unterschied zwischen den beiden einzugruppierenden Wirkstoffen angeführt, sodass sich keine Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben.

4.2.2.5 Zwischenfazit

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 VerfO des G-BA)

Citalopram und Escitalopram sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wobei Escitalopram das S-Enantiomer des Razemats Citalopram darstellt. Citalopram und Escitalopram sind pharmakologisch vergleichbar, da ihnen ein vergleichbarer Wirkungsmechanismus und darüber hinaus eine vergleichbare Kinetik zugrunde liegt. Das gemeinsame Anwendungsgebiet der beiden einzugruppierenden Wirkstoffe Escitalopram und Citalopram ist die Behandlung depressiver Erkrankungen. Citalopram und Escitalopram sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Grundsätzlich bleibt – insbesondere für die im russischen Setting durchgeführte Studie von Yevtushenko et al. (2007) – zu hinterfragen, ob neben der linguistisch/semantischen Adaptation¹ auch eine weitere Validierung mit entsprechendem Nachweis der kulturellen Äquivalenz des Fragebogens zur Erhebung des MADRS-Wertes erfolgt ist (vgl. z. B. Acquadro, C.; Conway, K.; Hareendran, A.; Aaronson, N.: Literature Review of Methods to Translate Health-Related Quality of Life Questionnaires for Use in Multinational Clinical Trials. In: Value in Health 11 (2008), S. 509–521).

Die Punktschätzer der Gruppendifferenzen liegen bei zwei Studien über der diskutierten – aber bisher nicht belegten bzw. validierten – klinischen Relevanzgrenze von zwei bis drei Skalen-Punkten, die unteren Grenzen des 95%igen KI jedoch in allen Studien unterhalb dieses Grenzwertes (größte untere 95 % KI-Grenze von 1,35 Punkten Differenz bei Yevtushenko et al. 2007). Somit besteht bei Betrachtung der absoluten Skalenwerte der Einzelstudien selbst hinsichtlich der in der Literatur oftmals zitierten, aber nicht belegten, klinischen Relevanzgrenze von zwei bis drei Punkten auf den Skalen MADRS oder HAM-D trotz teils signifikanter Ergebnisse in den vorgelegten direkt vergleichenden klinischen Studien keine belegte therapeutische Verbesserung von Escitalopram gegenüber Citalopram.

¹ Linguistische Validierung siehe <http://www.mapi-institute.com/component/content/article/6-list/131-specific-questionnaires-psychiatrypsychological-functioning>. (Zugriff am 16.11.2010)

Aus den vorgelegten Studien/Publicationen lässt sich kein Beleg für eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung – insbesondere im jeweiligen primären Studienendpunkt – von Escitalopram gegenüber Citalopram ableiten. Dieses gilt für alle Parameter: Verbesserung der depressiven Symptomatik, Response, Remission, Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Ereignisse insgesamt. Dies begründet sich damit, dass insgesamt die hier vorgelegten Studien im Ergebnis sehr heterogen sind, was per se eine Interpretation einer Meta-Analyse infrage stellt. So zeigt z. B. eine unveröffentlichte – und nicht vorgelegte – Studie (SCT-MD-02) deutlich keine Überlegenheit von Escitalopram vs. Citalopram. Im Hinblick auf die auf der Internetseite von Forest Laboratories eingestellte Studie SCT-MD-02, die mit „Copyright 2005“ gekennzeichnet ist, stellt sich die Frage, ob es nicht einen Publikationsbias gibt bzw. ob nicht die Publikation von Studien die positive Ergebnisse zugunsten von Citalopram zeigen, unterdrückt werden. Eine in Russland durchgeführte Studie (Yevtushenko et al., 2007) zeigt hingegen eine Überlegenheit von Escitalopram vs. Citalopram, wie sie in dieser Ausprägung in keiner anderen Studie aus dem europäischen oder US-amerikanischen Bereich zu finden ist. In dieser Studie wurde jedoch mindestens in einem Arm auch unterdosiert. Im Bewertungsrahmen des G-BA ist eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext daher für eine Anerkennung einer therapeutischen Verbesserung bei der Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 SGB V i. V. m. § 24 Abs. 4 VerfO des G-BA nicht ausreichend gegeben. Insgesamt findet in keiner Studie ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns statt. Weitere RCTs, insbesondere von therapieäquivalenten Wirkstärken sind daher zu fordern.

Bezüglich eines dosisäquivalenten Vergleichs im Sinne eines fairen Studiendesigns seien u. a. folgende vom Stellungnehmer eingereichte Studien/Publicationen zitiert:

Gutachten von **Prof. Dr. Walter E. Müller** (der Stellungnahme beigelegt):

„Während diese Daten mit den klassischen Vorstellungen zu stereoselektiven Arzneimittelwirkungen übereinstimmen (nur ein Enantiomer ist aktiv, so dass für sonst qualitativ gleiche Wirkungen nur die Hälfte der Dosis bzw. der Konzentration benötigt werden), gab es schon bald erste Befunde, die auf eine stärkere absolute Wirksamkeit von Escitalopram hinwiesen.“

Moore et al. (2005):

“All of these studies confirm that the R-citalopram isomer inhibits the effect of escitalopram when both are given at equivalent doses. This inhibition increases with increasing doses of R-citalopram.”

Neben den von den Stellungnehmern im Volltext eingereichten Publikationen existieren nach einer Eigenrecherche weitere Studien und Meta-Analysen, die im direkten Vergleich Escitalopram vs. Citalopram untersucht haben. So ist z. B. das Fazit der aktuellen – nicht Hersteller-finanzierten – Arbeit von Trkulja, Clin Sci 2010²:

“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.”

Es gibt Hinweise auf ein Nicht-Vorlegen von sämtlichen derzeit verfügbaren relevanten Publikationen, was die Aussagekraft insgesamt weiter limitiert.

4.2.3 Sonstige Einwände

4.2.3.1 Krankheitsbild Depression

Einwand (29):

Es wird allgemein zum Krankheitsbild der Depression und deren Bedeutung ausgeführt.

Bewertung:

Die in der Literaturliste des Stellungnehmers genannte Publikation von **Baldwin et al.**, J Psychopharmacol 2005, lag den eingereichten Unterlagen nicht bei. Stattdessen lag eine

² 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 Feb; 51(1):61-73.

Publikation von Baldwin und Polkinghorn, Int J Neuropsychopharmacol 2005, bei. Hierbei handelt es sich um eine Publikation zur Evidenzbasierten Pharmakotherapie von generalisierten Angststörungen. Die Publikation enthält keine Angaben zum direkten Vergleich zwischen Citalopram und Escitalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Es werden Angaben zu möglichen Interessenkonflikten der Universität und des Erstautors gemacht.

Bandelow et al., World J Biol Psychiatry 2002; beschreiben eine Leitlinie zur Pharmakotherapie von Angststörungen, Zwangsstörungen sowie posttraumatischen Belastungsstörungen. Die Publikation enthält keinen direkten Vergleich von Escitalopram und Citalopram zur Behandlung von unipolaren Depressionen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die in der Literaturliste des Stellungnehmers genannte Publikation von **Bauer et al.**, World J Biol Psychiatry 2007, lag den eingereichten Unterlagen nicht bei. Stattdessen lag ein dazugehöriges Editorial von Bauer, World J Biol Psychiatry 2007, mit dem Titel „Updated WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care“ bei. Die Publikation enthält keine Hinweise zum Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Der BKK Gesundheitsreport des **BKK Bundesverbandes** (2008) enthält allgemeine Angaben und Statistiken zu Auswirkungen von psychischen Erkrankungen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikation „Rentenzugang 2008“ der **Deutsche Rentenversicherung DRV**, 2008, enthält umfassende Angaben und Statistiken der Deutschen Rentenversicherung zum Rentenzugang. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2, 2008, ist eine Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zu Behandlungsfällen in Arztpraxen in Nordrhein. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Kasper et al., 1990, beschreiben eine Studie zur Reaktivität des serotonergen Systems mit einem Fenfluramin-Stimulations-Test. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell von der Fa. Duphar und der Fa. Serono unterstützt.

Meyer et al., Am J Psychiatry 2003, beschreiben den Zusammenhang zwischen dem Serotoninkreislauf und dem dysfunktionalen Verhalten an gesunden und erkrankten Probanden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Meyer et al., Am J Psychiatry 2004, beschreiben eine Studie zur SERT-Blockade nach Gabe von Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin oder Venlafaxin in Retardformulierung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde u. a. finanziell von der Fa. Eli Lilly unterstützt.

Moret und Briley, Eur J Pharmacol 1996, beschreiben die Serotonin-bezogenen Auswirkungen von Citalopram in einer tierexperimentellen Studie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Pejchal et al., Br J Pharmacol 2002, beschreiben eine tierexperimentelle pharmakokinetische Rezeptorbindungs-Studie mit Fluoxetin. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Der Gesundheitsreport 2009, **Techniker Krankenkasse** (2009), ist ein Bericht über Arbeitsunfähigkeiten und Arzneiverordnungen ohne Aufschlüsselung einzelner Substanzgruppen oder Einzelsubstanzen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik, 2008, ist eine Übersicht der häufigsten Diagnosen (ICD-10) bei niedergelassenen Fachärzten (basierend auf ADT-Panel des Zentralinstituts). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die Publikationen **S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“** (DGPPN, Langfassung Version 1.0, November 2009), **Gesundheitsberichterstattung des Bundes 1a und 1b**, 2008, **Stiftung Deutsche Depressionshilfe 1 und 2** wurden bereits unter Einwand 15 bewertet, s. o.

Die Studie von **Haddjeri et al.**, J Neurosci. 1998, wird in der Stellungnahme zitiert, liegt aber nicht im Volltext vor, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

4.2.3.2 Indikationsgebiete

Einwand (30):

Escitalopram ist im Unterschied zu Citalopram für drei weitere wichtige Indikationsgebiete zugelassen: generalisierte Angststörung, Zwangsstörung, soziale Phobie. An diesen klinisch bedeutenden Krankheiten erkranken in Deutschland pro Jahr mindestens 5 % der Bevölkerung (ca. 4 Millionen Patienten). Diese Erkrankten können mit Escitalopram behandelt werden, nicht jedoch mit Citalopram. Diese fehlende Austauschbarkeit steht entsprechend § 21 Abs. 1 S. 1 VerfO G-BA einer gemeinsamen Gruppenbildung entgegen.

Bewertung:

Brawman-Mintzer et al., Am J Psychiatry 1993, beschreiben eine diagnostische Studie bei Patienten mit generalisierter Angststörung. Die Publikation enthält keinen Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Davidson et al., 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting, June, 10-13, Boca Raton, FL.2002, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Davidson et al., Depress Anxiety 2004, beschreiben eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram bei Patienten mit einer generalisierten Angststörung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde finanziell von der Fa. Forest Laboratories, Inc. unterstützt. Drei der vier Autoren sind dem Forest Research Institute zugehörig.

Goodman et al., J Affect Disord 2005, beschreiben eine Meta-Analyse (keine systematische Recherche, n = 850) mit gepoolten Daten aus drei multizentrischen, doppelblinden RCTs mit einem vergleichbaren Studiendesign zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram im Vergleich zum Placebo bei einer Behandlungsdauer von acht Wochen bei generalisierter Angststörung. Die verwendeten Studien waren: Davidson et al., 2002; Davidson et al., 2004 und Forest Laboratories 2002 (keine genaueren Angaben zur Identifikation). Die Analyse enthält keine Angaben zum direkten Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der drei Autoren sind der Fa. Forest Laboratories zugehörig, durch welche die Studie auch unterstützt wurde.

Hirschfeld, Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001, beschreibt einen narrativen Review über die Komorbidität von Major Depression und Angststörung. Die Analyse enthält keine Angaben zum direkten Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Kasper et al., 11th Congress of Association of European Psychiatrists, Stockholm 2002, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Liebowitz et al., J Clin Psychiatry 2002, beschreiben ein RCT mit Paroxetin vs. Placebo zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Die Publikation enthält keine Angaben zum direkten Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei Autoren sind der Fa. SmithKline Beecham Pharmaceuticals zugehörig, von der die Studie auch unterstützt wurde.

Stein et al., Curr Med Res Opin 2007, beschreiben eine multizentrische Studie mit Escitalopram vs. Paroxetin vs. Placebo zur Behandlung von Zwangsstörungen. Die Publikation enthält keine Angaben zum direkten Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig, von der die Studie auch unterstützt wurde. Die beiden anderen Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Eine zitierte Publikation von **Stein** (2000) lag der Stellungnahme nicht bei. Dafür liegt eine nicht zitierte Publikation von **Stein**, J Clin Psychiatry 2001, bei. Hierbei handelt es sich um eine nicht-systematische Übersichtsarbeit zu generalisierten Angststörungen. Die Publikation enthält keine Angaben zum direkten Vergleich von Escitalopram vs.

Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Wittchen, *Depress Anxiety* 2002, ist eine nicht-systematische Übersichtsarbeit zu generalisierten Angststörungen. Die Publikation enthält keine Angaben zum direkten Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Die in diesem Zusammenhang zitierten Publikationen von **BDA-Manual-Depression, van Ameringen** (1991) und **DSM-IV-TR** (2000) lagen der Stellungnahme nicht im Volltext bei, daher können sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Gemäß 4. Kapitel § 19 der Verfo des G-BA sind Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen. Die gemeinsamen Anwendungsgebiete der beiden einzugruppierenden Wirkstoffe Escitalopram und Citalopram sind laut aktuell verfügbaren Fachinformationen (s. u.) die Behandlung depressiver Erkrankungen sowie die Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie. Darüber hinausgehende Indikationen für einen einzelnen Wirkstoff sind für die Frage der Festbetragsgruppenbildung nicht relevant.

Die depressive Erkrankung wird in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2011. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2011/block-f30-f39.htm>, Zugriff am 22.11.2010) wie folgt beschrieben:

„F32.- Depressive Episode

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.

Inkl.:

Einzelne Episoden von:

- *depressiver Reaktion*
- *psychogener Depression*
- *reaktiver Depression (F32.0, F32.1, F32.2)*

Exkl.:

Anpassungsstörungen (F43.2)

depressive Episode in Verbindung mit Störungen des Sozialverhaltens (F91.-, F92.0)

rezidivierende depressive Störung (F33.-)

F32.0 Leichte depressive Episode

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.

F32.1 Mittelgradige depressive Episode

Gewöhnlich sind vier oder mehr der oben angegebenen Symptome vorhanden, und der betroffene Patient hat meist große Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten fortzusetzen.

F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

Eine depressive Episode mit mehreren oben angegebenen, quälenden Symptomen. Typischerweise bestehen ein Verlust des Selbstwertgefühls und Ge-

fühle von Wertlosigkeit und Schuld. Suizidgedanken und -handlungen sind häufig, und meist liegen einige somatische Symptome vor.

Einzelne Episode einer agitierten Depression

Einzelne Episode einer majoren Depression [major depression] ohne psychotische Symptome

Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome“

In der „Complete List of DSM-IV Codes“ (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; http://www.psychnet-uk.com/dsm_iv/_misc/complete_tables.htm, Zugriff am 22.11.2010) finden sich folgenden Anmerkungen:

„In the mood disorders, the fifth digit is used to denote severity for Major Depressive, Manic, and Mixed episodes: .01 = Mild; .02 = Moderate; .03 = Severe Without Psychotic Features; .04 = Severe With Psychotic Features; .05 = In Partial Remission; .06 = In Full Remission; .00 = Unspecified“

Somit ist eine „Major Depression“ gekennzeichnet durch eine Symptomatik, nicht jedoch durch einen Schweregrad der Depression. Major Depression kann eine Ausprägung von leicht bis schwer haben.

Citalopram

<p>Citalopram AWD® Citalopram-Hormosan® [Cipramil® Infusionslösungskonzentrat 20 mg]</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung depressiver Erkrankungen
<p>Citalopram Hennig®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)
<p>Citalon® 20 mg/40 mg Filmtabletten Citalopram AbZ 20/40 mg Filmtabletten Citalopram Aristo® 10 mg/20 mg/40 mg Filmtabletten Citalopram Bluefish Filmtabletten Citalopram-CT Citalopram esparma 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 10 mg Filmtabletten Citalopram-ratiopharm® 10/20/40 mg Filmtabletten CITALOPRAM-TEVA® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Episoden einer Major Depression
<p>Cipramil® 20 mg/40 mg, Filmtabletten Citalopram Aristo® 30 mg/60 mg Filmtabletten Citalopram dura® 30 mg/- 60 mg Citalopram Heumann 30/60 mg Filmtabletten Citalopram STADA® 30 mg/60 mg Filmtabletten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung depressiver Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie
<p>Citalogamma 20 mg Filmtabletten Citalopram AbZ 10 mg Filmtabletten Citalopram dura® 10 mg/- 20 mg/- 40 mg Citalopram Heumann 20 mg Filmtabletten/ Citalopram Heumann 40 mg Filmtabletten Citalopram Heumann 20/40 mg Filmtabletten Citalopram-ratiopharm® 30 mg Filmtabletten Citalopram real 20 mg Filmtabletten Citalopram Sandoz® Filmtabletten Citalopram STADA® 10/20/40 mg Filmtabletten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Episoden einer Major Depression - Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie

Escitalopram

<p>Cipralext® 10 mg/20 mg Filmtabletten Cipralext® 10 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung Cipralext® 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Episoden einer Major Depression - - Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie - - soziale Angststörung (soziale Phobie) - - generalisierte Angststörung - - Zwangsstörung
---	--

4.2.3.3 Kontraindikationen

Einwand (31):

Für Citalopram bestehen mehr Kontraindikationen als für Escitalopram (s. Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ in den entsprechenden Fachinformationen):

- *Stark eingeschränkte Nierenfunktion*
- *Gleichzeitige Behandlung mit Pimozid*

Bewertung:

In der Fachinformation (Stand Februar 2010) des Pimozid-haltigen Arzneimittels Orap[®] 1 mg/Orap[®] forte 4 mg findet sich folgende Formulierung:

„Die gemeinsame Gabe von Orap Tabletten mit Serotoninwiederaufnahme-Hemmer wie Sertralin, Paroxetin, Citalopram und Escitalopram ist kontraindiziert“

Damit ist – wenngleich sich die Angabe nur in der Fachinformation von Pimozid und nicht in der Fachinformation von Escitalopram finden lässt – die Gabe des Wirkstoffs Escitalopram bei Anwendung von Pimozid ebenfalls kontraindiziert.

Auch die Anwendung von Escitalopram ist bei der Niereninsuffizienz höheren Ausmaßes problematisch. In der Fachinformation zu dem Escitalopram-haltigen Fertigarzneimittel Ciprale[®] findet sich Folgendes:

„Vorsicht ist geboten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$)“,

während sich z. B. bei dem Citalopram-haltigen Fertigarzneimittel Citalopram Heumann 30/60 mg Filmtabletten unter Gegenanzeigen folgende Formulierung findet:

„Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min). Hier liegen keine Erfahrungen vor.“

Beziehungsweise an anderer Stelle in der gleichen Fachinformation:

„Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance kleiner als 20 ml/min) wird nicht empfohlen, da keine Erkenntnisse zur Behandlung dieser Patienten zur Verfügung stehen“.

Somit ist bei beiden Wirkstoffen Vorsicht geboten bei höhergradiger Niereninsuffizienz. Die Grenze zur Vorsicht bei der Anwendung liegt bei Escitalopram 10 ml/min höher als bei Citalopram.

4.2.3.4 Klinische Relevanz

Einwand (32):

Es wird allgemein zur Bewertung der klinischen Relevanz im Kontext der Krankheit Depression ausgeführt.

Basierend auf der dargestellten Kriteriologie sind die gefundenen statistisch signifikanten Wirksamkeitsvorteile von Escitalopram gegenüber Citalopram klinisch relevant.

Bewertung:

Khan et al., J Clin Psychopharmacol 2002, beschreiben einen systematischen Review der in der „FDA clinical trial database“ gelisteten Studien zu Antidepressiva (Zeitraum: 1985-1997). Die Analyse enthält keine Studien zur Behandlung mit Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Kirsch et al., Lancet 2002, beschreiben einen systematischen Review der in der „FDA clinical trial database“ gelisteten Daten zu den sechs am häufigsten verschriebenen Antidepressiva (USA, Zeitraum: 1987-1999). Die Analyse enthält u. a. fünf Studien zu Citalopram (vs. Placebo), jedoch keine Studien zum direkten Vergleich zwischen Escitalopram vs. Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Maier und Möller, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010, diskutieren den methodischen Ansatz von Meta-Analysen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Möller und Maier, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010, diskutieren zum Stellenwert der Evidenzbasierten Medizin in der Psychopharmakotherapie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Möller, World J Biol Psychiatry 2008, befasst sich methodisch mit Endpunkten in der Depressionsbehandlung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Möller, World J Biol Psychiatry 2009, befasst sich in einem narrativen Review mit der Behandlung der Depression (Wirksamkeit der Antidepressiva, Stellenwert der Antidepressiva im Rahmen der Behandlungsstrategien). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Montgomery, Int J Neuropsychopharmacol in press, konnte an dieser Stelle nicht in die Bewertung mit einbezogen werden, da die Publikation nicht allgemein verfügbar war. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die mittlerweile veröffentlichte Studie von einem anderen Stellungnehmer eingereicht, s. Bewertung von Einwand 40.

Die Studie von **Montgomery et al.**, Int Clin Psychopharmacol 2007, wurde in diesem Zusammenhang vorgelegt, aber nicht zitiert. Die Studie wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o. Die Studien von **Auquier et al.** (2003), **Lepola et al.** (2004) und **Llorca et al.** (2005) wurden bereits unter Einwand 4 und 5 bewertet, s. o. Die Studien von **Cipriani et al.** (2009), **Montgomery und Möller** (2009), **Moore et al.** (2005) und **Yevtushenko et al.** (2007) wurden bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o. Die Studie von **Melander et al.** (2008) wurde bereits unter Einwand 15 bewertet, s. o. Die

Publikation vom **Committee for Proprietary Medicinal Products** (2002) wurde bereits unter Einwand 16 bis 18 bewertet, s. o.

4.2.3.5 Weitere Studien

Egger et al., JAMA 2001, untersuchen den Einsatz von Patientenfluss-Diagrammen in Publikationen zu RCTs. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Jadad et al., Control Clin Trials 1996, beschreiben in ihrer Publikation methodische Qualitätsaspekte von RCTs (bzgl. Verblindung). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Friemel et al., Psychiatr Prax 2005, ist eine Publikation, die im Volltext vorliegt, aber nicht zitiert wurde und nicht in der Literaturliste enthalten ist. Die Autoren beschäftigen sich mit der Abschätzung der direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland anhand der Daten der „European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD)“. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Das ESEMeD-Projekt wurde in Deutschland u. a. von der Fa. GlaxoSmithKline gefördert.

Mitchell et al., 1997, ist eine vorliegende Publikation, die nicht zitiert wurde und nicht in der Literaturliste enthalten ist. Die Publikation liegt lediglich in Abstractform vor (ohne Bezug zu einem Kongress o. Ä.) und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Einarson et al., Clin Ther 1995, ist eine Publikation, die im Volltext vorliegt, aber nicht zitiert wurde und nicht in der Literaturliste enthalten ist. Es handelt sich hierbei um eine

Kosteneffektivitäts-Studie zur Behandlung der Depression mit SSRIs, SNRIs, trizyklischen und heterozyklischen Antidepressiva. Die Studie enthält keine Angaben zur Behandlung mit Escitalopram oder Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde von der Fa. Wyeth-Ayerst Laboratories finanziell unterstützt.

Miller, Hum Psychopharmacol 2001, ist eine Publikation, die im Volltext vorliegt, aber nicht zitiert wurde. Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit über die Bestimmung des zeitlichen Verlaufs des Ansprechens von Antidepressiva allgemein und Strategien für schnelleres Ansprechen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Montgomery, J Clin Psychiatry 2001, ist eine Publikation, die im Volltext vorliegt, aber nicht zitiert wurde. Es handelt sich um Hintergrundinformationen und eine Übersicht zum Krankheitsbild der Depression und deren Behandlung. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Hyttel et al., J Neural Transm 1992, ist eine Publikation, die im Volltext vorliegt, aber nicht zitiert wurde. Es handelt sich um eine tierexperimentelle Studie, die die Enantiomere von Citalopram untersucht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Meyer, J Psychiatry Neurosci 2007, ist eine Publikation, die im Volltext vorliegt, aber nicht zitiert wurde. Es handelt sich um einen Review zur bildgebenden Untersuchung des Serotonintransporters (5-HTT) beim Vorliegen von Depressionen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

4.2.3.6 Patentschutz

Einwand (33):

Das europäische Patent EP 0 347066 schützt den Wirkstoff Escitalopram als solchen.

Der Wirkstoff Escitalopram steht durch das ergänzende Schutzzertifikat DE 103 99030 bis zum 1. Juni 2014 in Deutschland unter Patentschutz. Es handelt sich somit um einen „patentgeschützten Wirkstoff“ gemäß § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 SGB V und § 35 Abs. 1a SGB V.

Dass Escitalopram gegenwärtig nicht mehr durch das zwischenzeitlich abgelaufene europäische Patent EP 0 347 066, sondern nunmehr durch das ergänzende Schutzzertifikat DE 103 99 030 geschützt wird, ändert nichts daran, dass es sich bis einschließlich 1. Juni 2014 um einen „patentgeschützten Wirkstoff“ gemäß § 35 SGB V handelt.

Bewertung:

Dass ein gültiger Patentschutz für den Wirkstoff Escitalopram in Deutschland besteht, ist unstreitig.

4.2.4 Einwände zu den Anhörungsunterlagen Tranche 2010-01

Einwand (34):

In der Preisübersichtstabelle sind die Wirkstärkenvergleichsgrößen (wvg) nicht angegeben, daher kann von dem Stellungnahmerecht kein Gebrauch gemacht werden.

Bewertung:

Durch die Neueinleitung des Stellungnahmeverfahrens in Tranche 2010-03 mit Datum vom 22. April 2010 wurde diesem Argument Rechnung getragen.

4.2.5 Einwände zur Vergleichsgröße

Einwand (35):

Die Vergleichsgrößenberechnung ist fehlerhaft.

Einwand (36):

Die jetzt im Rahmen der Anhörung für die Festbetragsgruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer vorgeschlagene verordnungsgewichtete Vergleichsgröße vermengt sämtliche im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken der Wirkstoffe Escitalopram und Citalopram zu einer imaginären Durchschnittsgröße, unabhängig von den zugelassenen Anwendungsgebieten und den hierzu benötigten Dosierungen.

Bewertung:

Die Vergleichsgrößen für die Wirkstoffe des Festbetragsgruppenvorschlags werden gemäß § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA ermittelt. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe mit vergleichbarer Applikationsfrequenz. Der G-BA setzt voraus, dass die Zulassungsbehörde nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulässt. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die Gruppenkriterien erfüllen. Zu jeder Einzelwirkstärke eines Wirkstoffes werden die entsprechenden verfügbaren Verordnungen anhand der zum Stichtag 01.10.2009 zuletzt verfügbaren Jahresdaten gemäß § 84 Abs. 5 SGB V, d. h. die des Kalenderjahres 2008 herangezogen. Diese Gewichtung der Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Einzelwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungsanteilen berücksichtigt sämtliche ambulanten Therapiemöglichkeiten und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der vertragsärztlichen Verordnungspraxis und ist transparent, nachvollziehbar und willkürfrei.

Einwand (37):

Eine Vergleichbarkeit wäre nur gegeben, wenn alle Wirkstoffe in der jeweiligen Festbetragsgruppe für die gleiche oder die gleichen Indikationen zugelassen sind. Nur dann läge eine homogene, aussagefähige Grundlage für die Berechnung der Vergleichsgröße nach der vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewählten Methodik vor.

Bewertung:

Gemäß 4. Kapitel § 19 der VerfO des G-BA sind Wirkstoffe pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete besitzen. Die vom Festbetragsgruppenvorschlag betroffenen Arzneimittel sind für die gemeinsamen Anwendungsgebiete „Behandlung depressiver Erkrankungen“ und „Behandlung von Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie“ zugelassen. Die Gruppe enthält keine Arzneimittel mit singulären Anwendungsgebieten.

Einwand (38):

Weisen unterschiedliche Schweregrade und zusätzliche Indikationen jedoch verschiedene Dosierungen auf, führt dies zu unplausiblen Ergebnissen, denn Wirkstoffe mit Indikationen, für die eine hohe Dosierung benötigt wird, erhalten methodisch immer eine hohe Vergleichsgröße und in der Folge einen zu niedrigen Festbetrag. Diese benachteiligende Berechnungsmethode muss im Sinne einer sachgerechten Festbetragsbildung dringend geändert werden.

Bewertung:

Gemäß § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA wird die Verordnungshäufigkeit jeder einzelnen Wirkstärke eines Wirkstoffes des Festbetragsgruppenvorschlags berücksichtigt. Für jeden einzelnen Wirkstoff werden die zu den im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken ausgewiesenen Verordnungen anhand der zum Stichtag 01.10.2009 verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V für das Kalenderjahr 2008 herangezogen. Im Folgenden werden wirkstoffbezogen die gewichteten Einzelwirkstärken ad-

diert und durch die Summe der Gewichtungswerte des entsprechenden Wirkstoffs dividiert. Die auf diese Weise ermittelte durchschnittliche Einzelwirkstärke ergibt die Vergleichsgröße (VG) des Wirkstoffs. Mit diesem Verfahren wird der therapeutischen Relevanz der jeweiligen Einzelwirkstärken der Wirkstoffe im Rahmen der ambulanten Versorgung Rechnung getragen. Der G-BA setzt dabei voraus, dass die Zulassungsbehörde nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulässt.

Mithilfe dieser Vorgehensweise werden die Vergleichsgrößen als ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärken dargestellt. Der Einwand, dass eine hohe Dosierung regelhaft eine hohe Vergleichsgröße zur Folge haben muss, ist aufgrund der Einbeziehung der jeweiligen Verordnungsanteile nicht sachgerecht. Bei der Festbetragsfestsetzung wird anhand mathematischer Modelle der Markt der jeweiligen Gruppe abgebildet, die Vergleichsgröße ist somit als Grundlage zur Marktabbildung im Rahmen der Festbetragsregelung geeignet.

Die Festbetragsfestsetzung erfolgt gemäß § 35 Abs. 3 SGB V durch den GKV-Spitzenverband und ist nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens. Hierzu wird der GKV-Spitzenverband ein gesondertes Stellungnahmeverfahren durchführen.

Einwand (39):

Das vom G-BA derzeit angewandte Verfahren zur Vergleichsgrößenberechnung ist grundsätzlich nur bei Festbetragsgruppen mit Wirkstoffen mit jeweils einer identischen Indikation anwendbar. Bei solchen Festbetragsgruppen kann die Vergleichsgröße nachvollziehbar und sachgerecht ermittelt werden, da zur Berechnung nur die Dosierung und der Applikationsfaktor (APF) bei dieser einen Indikation in das Berechnungsverfahren einfließen. Bei Festbetragsgruppen, wie im vorliegenden Fall der SSRI mit Wirkstoffen mit mehreren unterschiedlichen Indikationen mit unterschiedlichen Dosierungen, führt das derzeitige Berechnungsverfahren des G-BA jedoch zu falschen Ergebnissen.

Bewertung:

Die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V entsprechend der §§ 16 bis 19 des 4. Kapitels der Verfo des G-BA liegen vor, die Gruppenbildung ist daher sachgerecht.

Einwand (40):

Ein Vergleich der DDD für beide Wirkstoffe zeigt die methodisch falsche Vergleichsgrößenberechnung, die bereits auf Basis der DDD Escitalopram vs. Citalopram ein Verhältnis von 10°:°20 bzw. 1°:°2 ist. Auf Basis der verordnungsgewichteten Wirkstärke ergibt sich lediglich eine vorläufige Vergleichsgröße im Verhältnis von 13.7°:°23.7 bzw. 1°:°1.7.

Bewertung:

Nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA werden die Vergleichsgrößen als verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärken ermittelt. Sie basieren auf der Istsituation des zugelassenen Marktangebots und der aktuell verfügbaren Verordnungen (Jahresdaten der GKV nach § 84 Abs. 5 SGB V). Die Vergleichsgrößen bilden somit die realen Marktverhältnisse ab. Eine Gleichsetzung der Verhältnisse von Vergleichsgrößen und Äquipotenzen ist daher weder erforderlich noch sachgerecht.

Im Übrigen hat der G-BA aufgrund sowohl methodischer als auch rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt. Diese Umstellung erfolgte nicht zuletzt auch in Hinblick auf Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer. Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen Verordnungsdaten ermittelt. In verschiedenen Gerichtsurteilen wurde bestätigt, dass die auf der Basis der verordnungsgewichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße eine geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 SGB V ist (§ 35 Abs. 1 S. 5 SGB V: „Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen.“).

4.2.6 Neue Einwände nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Mit Eingangsdatum vom 30. September 2010 wurde ein Amendment (01) zu einer Stellungnahme vom 4. März 2010 eingereicht.

Einwand (41):

Es liegt eine neue Meta-Analyse zur antidepressiven Wirksamkeit von Escitalopram und Citalopram vor.

Bewertung:

Montgomery et al., Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Sep 29:1-8. (Epub ahead of print; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875220>, Zugriff am 08.11.2010), beschreiben eine Meta-Analyse zum Vergleich der Wirksamkeit von Escitalopram vs. Citalopram. Der Meta-Analyse (Escitalopram n = 995; Citalopram n = 1 014) liegt eine systematische Recherche zugrunde. Die Analyse umfasst folgende neun Studien: Burke et al. (2002), Colonna et al. (2005), Forest Laboratories Inc. (SCT-MD-02, unveröffentlicht), Lalit et al. (2004), Lancon et al. (2006; naturalistische Kontrollstudie), Lepola et al. (2003), Li et al. (2006), Moore et al. (2005) und Yevtushenko et al. (2007). Der primäre Endpunkt war die MADRS-Veränderung nach acht Wochen (bzw. zum früheren Zeitpunkt falls kürzere Behandlungsdauer). Die Response-Rate war definiert als 50 %-Veränderung zur Baseline. Die Remission-Rate war definiert als MADRS-Wert ≤ 12 oder HAM-D-17 ≤ 7 .

Die Autoren berichten einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der MADRS-Verbesserung nach acht Wochen (aus sechs RCTs: Burke et al., 2002; Colonna et al., 2005; Forest Laboratories Inc., SCT-MD-02, unveröffentlicht; Lepola et al., 2003; Moore et al., 2005 und Yevtushenko et al., 2007; Escitalopram n = 813; Citalopram n = 827) von 1,7 Punkten (95 % KI: 0,8 bis 2,6; p = 0,0002) zugunsten von Escitalopram. Beim Einschluss der unverblindeten Studie von Lancon et al. (2006) lag die Differenz etwas höher (1,9 Punkte; 95 % KI: 1,0 bis 2,8; p < 0,0001).

Die zwei Studien (Lalit et al., 2004 und Li et al., 2006; Escitalopram n = 97; Citalopram n = 102), die lediglich die HAM-D-Werte erhoben zeigten keine Signifikanz (Differenz 2,4 Punkte; 95 % KI: -0,7 bis 5,4, p = 0,1262).

Auf Grundlage von acht RCTs (Lancon et al., 2006 nicht berücksichtigt; Escitalopram n = 928; Citalopram n = 954) beschreiben die Autoren für Escitalopram eine höhere Wirksamkeit bzgl. der Response-Rate (OR = 1,44; 95 % KI: 1,18 bis 1,75; p = 0,0003). Die Response-Raten werden mit 72,3 % für Escitalopram vs. 63,9 % für Citalopram angegeben, die Differenz beträgt 8,3 Prozentpunkte (95 % KI: 4,4 bis 12,3).

Auf Grundlage von vier RCTs (Colonna et al., 2005, Lepola et al., 2003, Moore et al., 2005 und Yevtushenko et al., 2007; Escitalopram n = 581; Citalopram n = 604) mit Verwendung von MADRS wird für Escitalopram eine höhere Wirksamkeit bezüglich der Remissions-Rate (OR = 1,86; 95 % KI: 1,46 bis 2,36; p < 0,0001) beschrieben. Die Remissions-Raten werden mit 61,6 % für Escitalopram vs. 44,0 % für Citalopram angegeben, die Differenz beträgt 17,6 Prozentpunkte (95 % KI: 12,1 bis 23,1).

Ein Autor ist der Fa. Lundbeck zugehörig. Andere Autoren geben potenzielle Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck unterstützt.

Die klinische Relevanz der festgestellten MADRS-Verbesserung ist fraglich und für die Fragestellung der Anerkennung einer therapeutischen Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA als geringfügig und daher nicht ausreichend sicher bzw. valide im Sinne einer therapeutischen Verbesserung einzustufen. Die methodische Qualität der im Rahmen des Amendments 01 zitierten, jedoch nicht im Volltext eingereichten Studien von Lalit et al. (2004), Lancon et al. (2006) und Li et al. (2006) relativiert ebenso die Aussagekraft der Meta-Analyse. Die Heterogenität der Meta-Analysen wird nicht berücksichtigt und ist insbesondere für die Remission-Rate sehr hoch. Die Aussagekraft und Interpretation ist daher sehr stark limitiert.

Einwand (42):

Eine neue Untersuchung zeigt, dass der stationäre Aufenthalt depressiver Patienten unter Escitalopram 11 Tage kürzer ist als unter einer Behandlung mit Citalopram.

Auch der Anteil der Patienten, der zum Ende des Klinikaufenthaltes eine vollständige Remission (HAM-D < 8) aufwies war unter Escitalopram (53,8 %) höher als unter Citalopram (45,7 %).

Schließlich wurde die berufliche Situation der Patienten unter Citalopram häufiger als „verschlechtert“ beurteilt (14,3 %) als unter Escitalopram (3,6 %).

Bewertung:

Messer et al., akzeptiert für DGPPN-Kongress, Berlin, November 2010, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Einwand (43):

Es wird die gesundheitsökonomische Überlegenheit von Escitalopram anhand Remission, stationärer Versorgung und der Umstellung von Escitalopram auf Citalopram dargestellt.

Bewertung:

Wu et al., J Med Econ 2010, beschreiben anhand einer retrospektiven Versorgungsstudie die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und die entstehenden Kosten für MDD-Patienten, die mit Escitalopram behandelt wurden und – aus nicht-medikamentösen Gründen – auf ein anderes SSRI umgestellt wurden vs. denen, die nicht umgestellt wurden. Ein direkter Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram wird nicht dargestellt. Die Studie ist aufgrund des Studiendesigns nicht für die Beantwortung der Fragestellung der Festbetragsgruppenbildung geeignet, darüber hinaus sind gesundheitsökonomische Faktoren bei der Frage der Festbetragsgruppenbildung nicht relevant. Die Studie wurde von der Fa. Forest Laboratories finanziell unterstützt. Zwei Autoren sind der Fa. Forest Laboratories zugehörig, die anderen Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Zerth et al., präsentiert auf dem DGPPN-Kongress, November 2009, Berlin, liegt als Kongressbeitrag lediglich in Abstractform vor und kann nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da keine abschließende valide Bewertung der Studie möglich ist.

Die zitierte Publikation **Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes 2008, F32-F34** liegt weder der ersten Stellungnahme noch der nachgereichten Stellungnahme im Volltext bei, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Die Studie von **Sobocki et al.** (2006) wurde bereits unter Einwand 19 bis 21 bewertet, s. o.

4.2.7 Einwände im Rahmen der mündlichen Anhörung

Einwand (44):

Escitalopram ist Citalopram pharmakologisch überlegen.

Bewertung:

Koldsø et al., J Am Chem Soc 2010, beschreiben eine in-vitro SERT-Bindungsstudie mit Escitalopram und Citalopram. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Nutt und Feetam, J Psychopharmacol 2010, ist ein narrativer Review zum Thema der unterschiedlichen Effekte von Enantiomeren in der Psychopharmakologie. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Arbeit wurde von der Fa. Lundbeck finanziell unterstützt.

Einwand (45):

Escitalopram stellt gegenüber Citalopram in den Zielgrößen Response, Remission und Verbesserung der depressiven Symptomatik eine therapeutische Verbesserung dar.

Bewertung:

Ou et al., Psychopharmacology 2010, beschreiben eine multizentrische (China), randomisiert-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (10-20 mg/Tag, n = 120) im Vergleich zu Citalopram (20-40 mg/Tag, n = 120) über einen Behandlungszeitraum von sechs Wochen. Nach einer vierwöchigen Fix-Dosis-Phase von 10 mg Escitalopram vs. 20 mg Citalopram wurde die Dosis bei Bedarf verdoppelt (n = 39 in jeder Gruppe). Die mittlere Dosis Escitalopram betrug 13,9 mg/Tag vs. 27,6 mg/Tag Citalopram. Der primäre Endpunkt war die HAM-D-17-Differenz im Vergleich zum Basiswert. Sekundäre Endpunkte waren: Response-Rate (HAM-D-Veränderung ≥ 50 %) und Remission-Rate (HAM-D Score ≤ 7).

Es werden keine statistisch signifikanten Unterschiede nach sechs Wochen zwischen Escitalopram und Citalopram bezüglich der HAM-D-Veränderung zum Basiswert ($14,7 \pm 8,2$ vs. $13,8 \pm 7,5$, $p = 0,363$), der Response-Rate (72,17 % vs. 74,36 %, $p = 0,707$) sowie der Remission-Rate (60,87 % vs. 56,41 %, $p = 0,982$) beschrieben.

Für die Gruppe der schwer depressiven Patienten (HAM-D-17 Score ≥ 25) werden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beschrieben: HAM-D-Veränderung zum Basiswert $18,7 \pm 9,2$ vs. $16,5 \pm 9,2$, $p = 0,184$, Response-Rate 72,50 % vs. 71,79 %, $p = 0,991$ sowie Remission-Rate 57,50 % vs. 46,15 %, $p = 0,350$.

Es werden keine signifikanten Unterschiede in den Raten unerwünschter Ereignisse (28,7 % für Escitalopram vs. 29,9 % für Citalopram, $p = 0,8384$) beschrieben.

Die Studie wurde unterstützt durch „National institutes of Pharmaceutical Research and Development Co., Ltd.“.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext im Bewertungsrahmen des G-BA ist nicht oder nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus

fehlt grundsätzlich ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden.

Sicras-Mainar et al., Curr Med Res Opin 2010, beschreiben anhand einer multi-zentrischen, retrospektiven Studie den Vergleich von Escitalopram (n = 131) vs. Citalopram (n = 491) vs. Venlafaxin (n = 343) bzgl. der klinischen und ökonomischen Konsequenzen bei depressiven Patienten in Spanien. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Darüber hinaus fehlt grundsätzlich ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde durch die Fa. Lundbeck finanziell unterstützt; ein Autor ist der Fa. Lundbeck zugehörig.

Lundbeck, 2011, ist eine nicht näher beschriebene von der Fa. Lundbeck GmbH durchgeführte Meta-Analyse mit sieben Primärstudien zu Escitalopram vs. Citalopram (Burke et al., 2002; Colonna et al., 2005; Lepola et al., 2003; Moore et al., 2005; SCT-MD-02, unveröffentlicht, Yevtushenko et al., 2007 und Ou et al., 2010). Es handelt sich vermutlich um eine Erweiterung der Meta-Analyse Lundbeck 2009 um die Studie Ou et al., 2010. Wenn auch Angaben zur abschließenden validen Bewertung der Meta-Analyse fehlen, ergibt sich durch den Einschluss der Studie von Ou et al., 2010 inhaltlich keine Änderung an der Gesamtbewertung der Meta-Analyse Lundbeck, 2009 (Bewertung s. Einwand 16 bis 18). Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einwand (46):

Escitalopram zeigt gegenüber Citalopram bei Patientengruppen mit bedeutsamen Schlafstörungen eine Überlegenheit.

Bewertung:

Doerr et al., Pharmacopsychiatry 2010, beschreiben eine Studie an gesunden Männern, die Escitalopram vs. Amitriptylin vs. Placebo bzgl. des Effektes auf den Schlaf und der Tagessedierung vergleicht. Ein direkter Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram fehlt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde durch die Fa. Lundbeck finanziell unterstützt.

Lader et al., Hum Psychopharmacol 2005, beschreiben eine retrospektive Analyse von drei Studien (Burke et al., 2002; Rapaport et al., 2004 und Lepola et al., 2003) bzgl. des Effektes von Escitalopram auf Schlafprobleme bei depressiven Patienten. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Darüber hinaus fehlt grundsätzlich ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde durch die Fa. Lundbeck und Forest Laboratories finanziell unterstützt; ein Autor ist der Fa. Lundbeck zugehörig.

Die zitierte Publikation von **Wade et al.**, 2006 liegt den eingereichten Unterlagen nicht bei, hingegen die Publikation von **Wade**, Int J Psychiatry Clin Pract 2006. Hierbei handelt es sich um einen Artikel zu Schlafproblemen bei Depression, der u. a. auf die Daten von Lader et al., 2005 (s. o.) eingeht. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Der Autor gibt mögliche Interessenkonflikte an.

Holshoe, Perspect Psychiatr Care 2009, ist ein narrativer Review zum Thema Antidepressiva und Schlaf. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Montgomery und Möller, Int Clin Psychopharmacol 2009, wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.

Einwand (47):

Escitalopram zeigt gegenüber Citalopram bei Patientengruppen mit ausgeprägter Angstsymptomatik eine Überlegenheit.

Bewertung:

Wittchen et al., Br J Psychiatry Suppl 1994, beschreiben das Lebenszeitrisiko der Depression. Ein direkter Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram fehlt. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Bandelow et al., Depress Anxiety 2007, ist eine retrospektive Analyse von fünf Studien (Burke et al., 2002; Lepola et al., 2003; Ninan et al., 2003; Rapaport et al., 2004 und Wade et al., 2002), die den Effekt von Escitalopram bzgl. der Behandlung von Angstsymptomen untersucht. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Darüber hinaus fehlt grundsätzlich ein dosisäquivalenter Vergleich im Sinne eines fairen Studiendesigns, da keine therapieäquivalenten Wirkstärken untersucht wurden. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Die Studie wurde durch die Fa. Lundbeck und Forest Laboratories finanziell unterstützt; zwei der Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Die Publikation **DGPPN**, 2009 wird im Rahmen der mündlichen Anhörung zitiert, liegt aber den eingereichten Unterlagen nicht bei. Die Publikationen **S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie „Unipolare Depression“** (DGPPN, Langfassung Version 1.0, November 2009) wurde bereits unter Einwand 15 bewertet, s. o.

Montgomery und Möller, Int Clin Psychopharmacol 2009, wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.

Einwand (48):

Escitalopram ist Citalopram bzgl. der Arzneimittel-Sicherheit überlegen.

Bewertung:

Yilmaz et al., Clin Toxicol 2010, ist eine multizentrische (Giftnotrufzentralen in Deutschland, Österreich und Schweiz), retrospektive Analyse bzgl. der Überdosierung von Escitalopram und Citalopram. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Es wird ein möglicher Interessenkonflikt angegeben.

Hayes et al., J Emerg Med 2010, ist eine multizentrische (sechs Giftnotrufzentralen in den USA), retrospektive Analyse bzgl. der Überdosierung von Escitalopram und Citalopram. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht.

Einwand (49):

Escitalopram ist Citalopram bzgl. der Therapietreue überlegen.

Bewertung:

Ereshefsky et al., J Med Econ 2010, beschreiben eine retrospektive Kohortenstudie anhand einer US-amerikanischen Datenbank („IMS Lifelink Healthplan database“) bzgl. dem Zusammenhang der Fortführung der Einnahme von fünf verschiedenen SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin) und der ökonomischen Belastung über einen Zeitraum von sechs Monaten. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Vier der sechs Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig; alle Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziell unterstützt.

Moore et al., Int Clin Psychopharmacol 2005 und **Colonna et al.**, Curr Med Res Opin 2005, wurden bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.

Einwand (50):

Escitalopram stellt gegenüber Citalopram bzgl. der Inanspruchnahme und Belastung des Gesundheitssystems eine therapeutische Verbesserung dar.

Bewertung:

Wade et al., Curr Med Res Opin 2010, beschreiben eine retrospektive Kohortenstudie anhand einer Datenbank aus Großbritannien („GPRD“) bzgl. dem Zusammenhang der Einnahme von Escitalopram, Venlafaxin oder generischen SSRIs und den Gesundheitsausgaben über einen Zeitraum von zwölf Monaten bei Patienten mit schwerer Depression. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der sechs Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig; alle Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziell und durch Koautorenschaft unterstützt.

Yu et al., J Med Econ 2010, beschreiben eine retrospektive Analyse über sechs Monate anhand einer US-amerikanischen Datenbank („Ingenix Impact claims database“) bzgl. dem Zusammenhang des Wechsels der Einnahme von Escitalopram auf Citalopram, nachdem dieses generisch geworden ist. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Zwei der Autoren sind der Fa. Forest Laboratories, Inc. zugehörig; alle Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an. Die Studie wurde von der Fa. Forest Laboratories, Inc finanziell unterstützt.

Nemeroff, 2007 wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.

Die Publikation **Statistisches Bundesamt 2008** wird im Rahmen der mündlichen Anhörung zitiert, liegt aber weder im Volltext vor noch ist sie im Literaturverzeichnis aufgeführt, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Lam et al., 2006 wird im Rahmen der mündlichen Anhörung zitiert, liegt aber weder im Volltext vor noch ist die Publikation im Literaturverzeichnis aufgeführt, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Möglicherweise ist die Publikation **Lam und Andersen**, Pharmacopsychiatry 2006, gemeint, welche bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet wurde, s. o.

Wu et al., 2010 wird im Rahmen der mündlichen Anhörung zitiert, liegt aber liegt weder im Volltext vor noch ist die Publikation im Literaturverzeichnis aufgeführt, daher kann sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Die möglicherweise gemeinte Publikation **Wu et al.**, J Med Econ 2010 wurde bereits unter Einwand 43 bewertet, s. o.

Einwand (51):

Die adäquate Dosierung von Citalopram als Tageshöchstdosis ist 40 mg.

Bewertung:

EMA, 2002, (Die Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression, EMEA, 2002) wurde bereits unter Einwand 21 bewertet, s. o.

Feighner und Overø, J Clin Psychiatry 1999, ist eine multizentrische, placebokontrollierte Studie mit Citalopram zur Behandlung der Depression. Es wurden 10 mg (n = 131) vs. 20 mg (n = 130) vs. 40 mg (n = 131) vs. 60 mg (n = 129) über einen Zeitraum von sechs Wochen bei Patienten mit moderater bis schwerer Depression untersucht. Signifikanzen werden lediglich vs. Placebo angegeben, nicht jedoch zwischen den einzelnen Citalopram-Dosen. Die Autoren beschreiben einen Vorteil der 40 mg und 60 mg vs. der 10 mg und 20 mg Citalopram-Dosis, es wird keine Angabe zu einem nachteiligen Effekt der 60 mg Dosis gemacht. Ein direkter Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Einer der Autoren ist der Fa. Lundbeck zugehörig. Die Studie wurde von der Fa. Lundbeck finanziell unterstützt.

Montgomery et al., Int Clin Psychopharmacol 1994, ist eine Meta-Analyse von neun placebokontrollierten Studien mit Citalopram im Dosisbereich von 5 bis 100 mg über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen. Aufgrund des Studiendesigns ist die Arbeit nicht geeignet, um eine Überlegenheit der 40 mg Dosis vs. der 60 mg Dosis Citalopram zu belegen. Weiterhin ist die Arbeit nicht geeignet, um eine therapeutische Verbesserung im Bewertungsrahmen des G-BA zu belegen; die vom Stellungnehmer beschriebene adäquate Dosierung von Citalopram in der Höhe 40 mg als Tageshöchstdosis wird hiermit nicht belegt. Ein direkter Vergleich von Escitalopram vs. Citalopram ist nicht beschrieben. Hinweise zur Fragestellung und Auswirkungen auf die Festbetragsgruppenbildung ergeben sich nicht. Drei der Autoren sind der Fa. Lundbeck zugehörig.

Wie bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, ist die zugelassene Anfangsdosis bei der Indikation Depression für Citalopram 20 mg/Tag, die Maximaldosis beträgt 60 mg/Tag. Für Escitalopram wurde als übliche Dosis 10 mg/Tag zugelassen, die Maximaldosis beträgt 20 mg/Tag. Wie in der Stellungnahme vorgetragen, kann nicht von einer Äquipotenz bei z. B. 10 mg Escitalopram und 20 mg Citalopram ausgegangen werden. Weder die Einschätzung der Stellungnehmer, dass die halbe Dosis Escitalopram dosisäquivalent zur doppelten Dosis Citalopram ist, noch die Einschätzung, dass 40 mg Citalopram die adäquate Dosis ist, kann geteilt werden. Für einen dosisäquivalenten Vergleich bei unbekannter Äquipotenz im Sinne eines fairen Studiendesigns könnten jeweils die zugelassenen Maximaldosen miteinander in prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studien verglichen werden (also 20 mg Escitalopram vs. 60 mg Citalopram), ggf. mit Downtitrierung, wenn dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten. Zu beachten ist, dass – entsprechend der Behandlungspraxis – nach individuellem Ansprechen auftitriert wird. Als dosisfaire Untersuchung könnte alternativ bis zum Response auftitriert werden. Bei diesem Studiendesign wären die entsprechend unterschiedlich langen Titrationsphasen für die beiden Wirkstoffe zu berücksichtigen, da die Aufdosierung von Citalopram in mehr Schritten als bei Escitalopram bis zur Maximaldosis, wenn diese notwendig würde, erfolgt. Entsprechend dosisäquivalente Studien im Sinne eines fairen Studiendesigns für therapieäquivalenten Wirkstärken wurden nicht vorgelegt.

Des Weiteren wurden folgende Studien/Publicationen im Rahmen der mündlichen Anhörung eingereicht, jedoch nicht zitiert:

Burke et al., J Clin Psychiatry 2002, wurde bereits unter Einwand 6 bis 10 bewertet, s. o.; **Cipriani et al.**, Cochrane Database Syst Rev. 2009, wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.; **Messer et al.**, DGPPN-Kongress, Berlin, November 2010, wurde bereits unter Einwand 42 bewertet, s. o.; **Montgomery et al.**, Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Sep 29:1-8, wurde bereits unter Einwand 41 bewertet, s. o.; **Saeterdal et al.**, The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services 2007, wurde bereits unter Einwand 19 bis 21 bewertet, s. o.; **Wessling und Ramsberg**, The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency 2008, wurde bereits unter Einwand 22 bis 24 bewertet, s. o. und **Yevtushenko et al.** Clin Ther 2007, wurde bereits unter Einwand 11 bis 14 bewertet, s. o.

Aus den vorgelegten Studien/Publicationen lässt sich kein Beleg für eine signifikante und klinisch relevante therapeutische Verbesserung – insbesondere im jeweiligen primären Studienendpunkt – von Escitalopram gegenüber Citalopram ableiten. Dieses gilt für alle Parameter: Verbesserung der depressiven Symptomatik, Response, Remission, Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen und unerwünschte Ereignisse insgesamt.

4.3 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.