

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Vortioxetin

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lundbeck GmbH:**

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

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **galor GmbH:**

Herr Prof. Dr. Brieden

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

Frau Dr. Kraemer
Herr Stöckel

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

Herr Prof. Dr. Gründer

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

Frau Dipl.-Med. Bolling

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

Herr Dr. Roth

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

Herr Prof. Dr. Krüger

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

Herr Dr. Schnitker

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

Herr Prof. Dr. Volz

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Heterogenität sei, so hieß es im Bericht des IQWiG, nicht ausreichend erklärt worden. Aus unserer Sicht ist sie sehr wohl ausreichend erklärt, da wir uns hier an die Vorgaben des G-BA gehalten haben und zweifelsfrei klären konnten, dass die vorliegende Heterogenität durch die Regionalität erklärt werden kann. Wir haben Faktoren identifiziert, anhand derer die Heterogenität erklärt werden kann, und haben weitere Analysen durchgeführt auf Basis von Variablen, die auch zum gleichen Ergebnis kommen. Und dieses Ergebnis, dass es regionale Heterogenität gibt, hat sich bereits auch in den Zulassungsverfahren dargestellt, sowohl in Nordamerika bei der FDA als auch in Europa bei der EMA. Von daher ist das in dem Sinne kein neues Phänomen, sondern ein hinlänglich diskutiertes. Wenn Studien in diese Regionen aufgeteilt werden, stellt sich die in den Studien ehemals vorhandene Heterogenität nicht mehr dar, sodass Heterogenität in Studien nicht mehr vorliegt, wenn man Nordamerika oder eben Europa betrachtet. Wir haben dann somit nicht heterogene Studien aus Europa verwendet für den indirekten Vergleich, da diese am besten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Hinsichtlich des Verwendens der intakten Studien haben wir ein Kriterium angewandt, das zum Teil auch vom IQWiG verwendet wird, nämlich dass mindestens 80 Prozent der eingeschlossenen Patienten aus Europa kommen müssen. Wir haben damit die Vorgaben des G-BA umgesetzt, nur intakte Studien, randomisierte Studien, verblindete Studien zu verwenden. Hätten wir andere Studien aufgeschnitten, hätten wir zweifelsfrei diese Randomisierung gebrochen, und dies wäre methodisch nicht

sinnvoll gewesen. Das heißt, der zum Teil angeklungene Vorwurf, dass Evidenz eingeschränkt worden sei, trifft aus unserer Sicht in keiner Weise zu, denn wir haben uns eng an die methodischen Anforderungen gehalten und nur ausreichend vergleichbare und nicht heterogene Studien verwendet.

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

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

Ein zweiter wesentlicher Punkt in unserer Stellungnahme ist der Umgang mit weiteren vorgelegten Evidenzen. Dies sind insbesondere Daten zur kardialen Sicherheit; dies sind Daten zur kognitiven Funktionsfähigkeit; dies sind Daten zu sexuellen Dysfunktionen und nicht zuletzt auch eine direkte Vergleichsstudie gegen Agomelatin. Aus unserer Sicht ist bei der Bewertung nach AMNOG wichtig, eine möglichst umfassende Evidenz zu berücksichtigen, also auch diese Daten einzubeziehen. Hinsichtlich der kardialen Sicherheit zeigen sowohl klinische Studien im Vergleich Vortioxetin vs. Citalopram als auch insbesondere der Blick in die Fachinformation, dass es unter Vortioxetin keinerlei kardiale Nebenwirkungen gibt. Bei Citalopram hingegen gibt es Warnhinweise zur QT-Verlängerung, die für bestimmte Patientengruppen zusätzliche EKG-Untersuchungen erforderlich machen. Diese kardiale Sicherheit ist sicherlich insbesondere für die Versorgung im Alltag in Deutschland von besonderer Bedeutung.

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

Neben diesen Daten hätte unseres Erachtens insbesondere auch eine direkte Vergleichsstudie gegen Agomelatin berücksichtigt werden müssen. Diese Studie ist insofern relevant, weil die eingeschlossenen Patienten zunächst mit einem SSRI oder SNRI behandelt wurden und trotz dieser Therapie wei-

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

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

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

Herr Schoch (Lundbeck): Danke. – Also kurz zusammengefasst: Wir haben einen direkten Vergleich vorgelegt gegenüber Agomelatin, der die Überlegenheit von Vortioxetin darstellt. Wir haben einen indirekten Vergleich gegenüber Citalopram vorgelegt, der die Überlegenheit von Vortioxetin darstellt; wir haben einen zur kardialen Sicherheit vorgelegt. Wir haben Überlegenheit von Vortioxetin bezüglich kognitiver Störungen und sexueller Dysfunktionen vorgelegt. All das methodisch geprägt auf der Basis der G-BA-Verfahrensordnung und -Methodik. Wir haben das im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Wir sehen jetzt, dass all diese Evidenzen nicht bewertet wurden, und sind somit in der Situation, dass wir hier eigentlich auch mit viel weniger hätten antreten können und das gleiche Ergebnis hätten.

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

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

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

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

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

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

Sie haben sehr häufig das Wort „formal“ benutzt, und Sie haben auch sehr häufig darauf hingewiesen, dass Sie die Dossievorlagen des G-BA beachtet hätten. Genau hier liegt eben das Problem: Sie sind formal vorgegangen, aber diese formalen Dinge muss man natürlich inhaltlich sachgerecht füllen. Ihr eigenes Dossier zeigt, dass Sie das inhaltlich nicht sachgerecht gemacht haben. So sind Sie auch widersprüchlich innerhalb Ihres Dossiers. Nehmen Sie nur die Studiendauer: Im Modul A benennen Sie eine Studiendauer von sechs bis acht Wochen; im Modul B benennen Sie eine Studiendauer von größer/gleich sechs Wochen. Wenn Sie davon ausgehen, dass Studien, die länger als acht Wochen dauern, nicht vergleichbar sind mit Studien, die größer sechs Wochen sind oder sechs bis acht Wochen dauern, dann hätten Sie in Modul B solche Einschlusskriterien nicht wählen dürfen. Ich frage mich auch, warum Sie denken, dass eine Studie, die sechs Wochen gedauert hat, mit einer Studie, die acht Wochen gedauert hat, vergleichbar ist, aber eine Studie, die acht Wochen gedauert hat, nicht mit einer Studie vergleichbar ist, die zehn Wochen gedauert hat. Ich kann verstehen, dass Sie Studien, die vier Jahre dauern mit einem ganz anderen Therapieziel, zum Beispiel Rückfallprophylaxe, nicht zusammenbringen mit Studien zur Behandlung der Akutphase. Aber das ist hier ein ganz anderer Sachverhalt. Sie sind also selbst zum einen innerhalb Ihres Dossiers nicht konsistent und Sie haben es zum anderen inhaltlich auch nicht sachgerecht gefüllt.

Zur Auswahl der Studien, die Sie durchgeführt haben: Wenn man sich das Bild der Vortioxetin-Studien anschaut – das haben Sie ja im Dossier schön abgebildet –, stellt man fest, dass Sie in Ihrer Auswahl genau die Studien nehmen, die den größten Effekt von Vortioxetin zeigen. Man kann also sagen, ungefähr ein Drittel der Studien zu Vortioxetin liegen im Bereich eines mittleren Effekts, gemessen an Hedges g , die Hälfte der Studien liegt im Bereich eines kleinen Effekts, gemessen an Hedges g , und ein weiteres Viertel liegt im Bereich kein Effekt bzw. Null-Effekt. Sie haben durch Ihre

Auswahlkriterien eben drei der vier Studien mit diesem größeren Effekt und eine mit einem mittleren Effekt gewählt. Sie haben allerdings nicht, obwohl Sie die Daten haben, die Informationen der anderen Studien zu Patienten aus Europa herangezogen. Und diese Studien zeigen ein ganz anderes Bild, obwohl auch da relativ viele Patienten aus Europa enthalten sind. Die anderen Studien aus Europa liegen nämlich eher im Bereich eines mittleren oder eines Null-Effekts. Das heißt, zum einen wählen Sie durch die Auswahl allein dieser vier Studien nur die mit dem größten Effekt für Vortioxetin aus. Zum anderen sind Sie aber nicht konsequent bei der Anwendung dieses Kriteriums, indem Sie Ihre eigenen Daten dann nicht so auswerten, dass Sie diese Information heranziehen.

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

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

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

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

Zweitens muss man anmerken, dass verschiedene internationale Gesellschaften die Studiendauern für die Behandlung einer akuten depressiven Episode reglementieren. Zum einen sagt die EMA zur Durchführung von klinischen Studien im Indikationsbereich Antidepressiva: Sechs bis acht Wochen soll therapiert werden. Das ist genauso wie bei der WHO, die fordert, dass man sechs bis acht Wochen therapieren soll, um einen entsprechenden therapeutischen Effekt zu erzielen. Auch in der früheren Therapieleitlinie der DGPPN, genau so wie beim IQWiG verwendet, wird gesagt, dass das

Ziel der Behandlung einer aktuellen depressiven Episode die Remission ist. Die Remission wird normalerweise nach acht Wochen erwartet. Daraus resultiert dann auch wieder für uns das Zeitfenster sechs bis acht Wochen. Insofern ist das konsequent so durchgeführt worden.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Kaiser: Ja. – Sie sprechen ja von den Standards der evidenzbasierten Medizin. Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben schon in der Untersuchung der Heterogenität 60 Prozent der Gesamtevidenz durch Ihr Vorgehen ausgeblendet. Das heißt, Sie hätten selbstverständlich auch die Studien, wenn Sie nach Regionalität untersuchen, schon so untersuchen müssen, dass Sie diejenigen Gruppen aus den Studien, die eben in Europa untersucht worden sind, versus diejenigen Gruppen aus den jeweiligen Studien, die an anderen Stellen durchgeführt worden sind, heranziehen. Sie

hätten innerhalb von Studien entsprechende Effektmodifikationen untersuchen können, was viel sinnvoller ist, als zu versuchen, das über verschiedene Studien zu untersuchen, weil Sie nämlich einen unterschiedlichen Studienfaktor dabei haben. Das haben Sie alles nicht gemacht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Genau das wird empfohlen. Und dazu gibt es eine entsprechende Zulassungsstudie, die über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurde, über ein halbes Jahr, in der die Rückfallprophylaxe untersucht wurde. Diese Studie ist Gegenstand des Zulassungsdossiers und ist auch zwischenzeitlich publiziert worden. Da wurde der gute Langzeiteffekt von Vortioxetin auch dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich habe ältere Patienten mit einem Wust an Medikamenten, das sind vier bis sechs internistische Medikamente, wo ich dann gucken muss: kardial, Nebenwirkungen, Einflussnahmen. Das ist also

wirklich nicht ganz einfach. Ich habe onkologische Patienten, die aufgrund ihrer Chemotherapeutika zum Beispiel Citalopram auch nicht nehmen können, weil es Wechselwirkungen in der Leber gibt, die den Spiegel verändern. All das sind Sachen, die einem, wenn man einen Patienten vor sich hat und die Anamnese macht, ständig durch den Kopf gehen. – Ich sage bestimmt noch etwas, aber jetzt erst einmal nur so weit. – Danke.

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

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

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

Vielleicht können Sie erst einmal dazu Stellung nehmen.

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

Zu der Sie interessierenden Frage, ob es hinsichtlich Europa Homogenität gibt oder Heterogenität: Wir haben den Einfluss der europäischen Länder sehr wohl untersucht, indem wir eine Unterscheidung zwischen Ost- und Westeuropa gemacht haben. Das findet sich ja auch im Dossier. Das wurde ja durchgeführt. Das heißt also, wir haben hier für den deutschen Versorgungskontext, den wir wider-

gespiegelt sehen in dem europäischen, mit einer möglichst hohen Patientenzahl – und zwar ist das der europäische Studienpool – die klinische Beweisführung geführt und haben nicht mehr weiter reduziert; denn dann wäre ja sicherlich der Vorwurf gekommen: Ihr unterschlagt hier Evidenz. – Das heißt, wir haben die größtmögliche Evidenz bei der Analyse berücksichtigt. Und wiederum muss man sagen: Wenn man sich diese Daten anguckt und die Heterogenität erklärt, sehen wir eine positive klinische Differenzierung von Vortioxetin gegenüber Citalopram.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig.

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

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

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

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

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

Wir könnten auf das Gesamtpaket aber auch in anderer Hinsicht schauen. Es sind in diesem Gesamtpaket meiner Auffassung nach Besonderheiten enthalten, die für die tägliche Anwendung bedeutsam sind. Das sind erstens überlegene Effekte im Vergleich zu anderen Antidepressiva und ins-

besondere im Vergleich zu Placebo hinsichtlich kognitiver Dysfunktionen bei Depressiven. Es ist die schon angesprochene kardiale Sicherheit. Und es sind insbesondere die deutlichen Ergebnisse der Vergleichsstudie im Vergleich zu Agomelatin. Ich möchte auf diese direkte Vergleichsstudie und auf ihre klinische Bedeutsamkeit etwas näher eingehen. Damit kommen wir etwas weg von der Frage der Heterogenität indirekter Vergleiche.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Erstens: Sie haben festgestellt, dass die Beratungen beim G-BA offensichtlich nicht tiefgehend genug seien, um die Methodik eines indirekten Vergleiches möglicherweise im Vorfeld abzusprechen. Jedem pharmazeutischen Unternehmer steht es frei, jede Frage, auch solche, die er bezogen auf indirekte Vergleiche hat, in Beratungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss zu adressieren, und er

erhält Antworten. Wenn er die Antworten nicht erhält, kann er Nachfragen stellen. Insofern weise ich diese Behauptungen jetzt hier wirklich mit absoluter Entschiedenheit zurück.

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

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

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

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

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

Wir gehen jetzt weiter mit Herrn Brieden.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Ja, sehr gerne. – Wir haben ja deutlich dargestellt, dass wir es sehr bedauern, dass, aus unserer Sicht zumindest, letztendlich eine Bewertung der vorliegenden Evidenz überhaupt nicht stattgefunden hat, weil sich IQWiG und pharmazeutisches Unternehmen nicht darauf einigen konnten, welche Studien zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Das ist sehr bedauerlich. Es mag sein, dass wir als Fachgesellschaften nicht über die Ressourcen verfügen, um zu überprüfen, welche Studien nun wirklich die geeigneten sind, um einen solchen Vergleich herzustellen. Aber dann, wenn man sich nicht einigen kann, sollte man unserer Meinung nach doch zumindest die vorliegende Evidenz heranziehen, um daraus zu einer Bewertung zu kommen. Dass in einem 110-seitigen IQWiG-Gutachten eine Evidenzbewertung nicht stattgefunden hat, finden wir sehr bedauerlich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ein kurzer Aspekt jetzt nur als Ergänzung zur Verträglichkeit von Vortioxetin: Ich wende es regelmäßig an; ich kann insofern aus der klinischen Erfahrung sprechen. Ich kenne aber auch das Studienpaket und muss sagen: Es war selten so – das ist gewissermaßen ein Alleinstellungsmerkmal –, dass wir kardial, hepatisch, aber auch im Hinblick auf Sedierung, Gewichtszunahme und Sexuali-

tät/Partnerschaft – das ist auch ein wesentlicher Schwerpunkt meiner Sprechstunden – letztlich so entspannt etwas verschreiben können, ohne weitergehende Untersuchungen machen zu müssen.

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

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

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

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

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

Eine weitere Frage: Wie wurde die sexuelle Dysfunktion überhaupt erhoben? Wir haben ja das Problem, dass man nicht auf die Spontanerfassung zurückgreifen kann, dass man hier systematisch Fragebögen erheben muss. Ist es bei einem indirekten Vergleich dann überhaupt möglich, entsprechende Vergleiche anzustellen? Sie sagten, es gebe auch noch eine zusätzliche Studie. Vielleicht können Sie dazu noch ein bisschen was sagen.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Die Datenlage ist ja so, dass in den Studien zwei Skalen eingesetzt wurden: die Arizona Sexual Experience Scale und das Changes in Sexual Functioning Questionnaire. Das sind zwei Skalen, die auch die WHO empfiehlt. Ich bedaure natürlich, dass das bislang so wenige Unternehmer gemacht haben. Hier ist es erfolgt. Das ist das eine. Das heißt, es geht über Spontanberichte hinaus; denn man weiß: Patienten trauen sich in der Regel gar nicht, darüber zu sprechen. Wenn man sie aktiv fragt, dann kommt erst die wirkliche Situation zutage, und da sind sexuelle Dysfunktionen, wie Sie zu Recht sagen, häufig.

Pharmakologisch gesehen vielleicht ganz kurz: Wir sprechen ja hier nicht über ein SSRI in dem Sinne. Serotonin wird natürlich gemäß der pharmakokinetischen Studien erhöht im synaptischen Spalt, aber das Medikament scheint sich ja selbst postsynaptisch zu regulieren im Sinne auch von Antagonismen. Gerade bei 5-HT_{2C} – nur ganz kurz am Rande – finden wir einen Antagonismus. Das ist ganz

wichtig. Und wir finden bei 5-HT_{1A} einen Agonismus. Das ist der einzige Subrezeptor, der für Sexualität förderlich ist. Es ist also offensichtlich bei diesem Präparat gelungen, das Rezeptorprofil so anzu-steuern, dass es sich am Ende des Tages neutral verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Wenzel-Seifert? Die Frage nach der höheren Dosierung war jetzt noch nicht beantwortet

Frau Wenzel-Seifert: Vielleicht noch zu der Dosisfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie sich das mit der höheren Dosierung bei den Amerikanern verhält, müsste sich eigentlich aus der Antwort erschließen, nämlich dass es da keinen Unterschied gibt.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Je nach Analyse, also je nachdem, welchen Datensatz man anschaut, sieht man gar keinen Effekt. Es gibt einzelne Studien, die haben ab 20 mg eine erhöhte Inzidenz für sexuelle Dysfunktion beobachtet. Andere Studien sehen das nicht. Das heißt also, das ist ein Dosisbereich. Ich glaube, da müssten wir einfach noch mehr Daten haben und uns das genauer anschauen, um es zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber bei den 15 mg sehen wir halt noch nichts.

Herr Prof. Dr. Krüger (Facharzt): Richtig, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert, reicht das? – Gut, dann haben wir als nächstes Herrn Volz.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Ich möchte noch einmal auf einen Bereich eingehen, den ich zwar vorhin unter anderem schon mal adressiert habe, der aber meiner Auffassung nach bisher nicht genügend gewürdigt worden ist: Das ist die kognitive Dysfunktion. Vielleicht darf ich das in wenigen Sätzen versuchen zu schildern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Wir unterscheiden gewissermaßen zwei Dimensionen. Wir unterscheiden die Beschwerde, die der Patient äußert: „Ich bin vergesslicher geworden. Mir fällt das gar nicht mehr so ein. Ich kann mich nicht so gut konzentrieren“ – das wäre also die subjektive Ebene, wenn ich das so umreißen darf – von der – in Anführungszeichen – objektiven Ebene, also das, was wir beispielsweise mit neuropsychologischen Verfahren an Konzentration und Merkfähigkeit messen können.

Bisher gibt es, soviel ich weiß – ich denke, ich kann insbesondere diese Datenlage einigermaßen überschauen –, kein Antidepressivum, das in einer so dichten Studienlage speziell diese Effekte mit einem positiven Ergebnis untersucht hat. Dass kognitive Dysfunktionen sehr eng verknüpft sein können mit der Fähigkeit zu arbeiten und wahrscheinlich – wenngleich dies nicht bewiesen ist – mit Krankschreibungen, insbesondere mit der Unmöglichkeit, zeitgerecht wieder arbeiten zu können, liegt meiner Meinung nach auf der Hand. Es ist ein sehr spezifischer Vorteil, der – das muss ich auch noch einmal sagen – in der Beurteilung der Gesamtevidenz, die wir haben, nicht ausreichend bzw. eigentlich überhaupt nicht berücksichtigt worden ist. Das ist eine ganz andere Zugangsmöglichkeit als die meiner Auffassung nach zu kurz gegriffene Diskussion über die Sinnhaftigkeit von indirekten Metaanalysen. Da kann man nämlich in direkte Studien gehen und kann sich überlegen, ob man das

seinen Patienten zugutekommen lassen will oder ob man es ihm eben nicht zugutekommen lassen will. Das ist die Frage, die der Kliniker hat, Ukraine hin oder her – man kann ja keine Bemerkungen mehr machen, ohne auf das Europaproblem einzugehen; das habe ich jetzt auch noch mal gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich denke, wir sollten jetzt nicht über den Status der Ukraine, der im Augenblick ja auch heiß umkämpft ist, diskutieren. Also: Haken dran an die Europadebatte. – Ich gebe jetzt Herrn Professor Dierks das Wort. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dierks (Lundbeck): Ich halte es nicht für zwingend, die direkte Vergleichsstudie gegenüber Agomelatin hier auszublenden. Die Verfahrensordnung räumt direkten Vergleichsstudien den Vorrang ein. Die direkte Studie ist zudem auch die Zulassungsstudie, die auch nach der Nutzenbewertungsverordnung grundsätzlich zugrunde zu legen ist. Dies entspricht auch der gesetzgeberischen Intention aus dem 3. Arzneimittelrechtsänderungsgesetz, wonach beabsichtigt war, bei vorhandener Evidenz den Nachweis des Zusatznutzens nicht lediglich aus formalen Gründen scheitern zu lassen. Deswegen will ich noch mal kurz darauf eingehen, dass es zumindest vertretbar, wenn nicht sogar notwendig erscheint, Agomelatin als Vergleichstherapie hier zuzulassen.

Wir hatten ja eben die Diskussion über First oder Second Line. Die Versorgungsrelevanz liegt, wie ich glaube – unabhängig von der Fachinformation –, darin, dass es sich um Patienten handelt, die nach einer initialen Behandlung mit einem preiswerten Generikum auf eine andere Wirkstoffklasse umgestellt werden sollen. Man spricht hier von Switchpatienten. Und das ist sowohl bei Agomelatin der Fall wie auch bei Vortioxetin zu erwarten und ja auch von den Experten hier angesprochen worden.

135.000 GKV-Patienten pro Jahr sind auch nicht bedeutungslos. Es gab eine Kosten-Nutzen-Bewertung, in der auch Agomelatin thematisiert wurde. Also, so ganz ein No-Go scheint das ja nicht zu sein, sich mit der Substanz zu beschäftigen.

Nicht zuletzt wurde darauf hingewiesen, dass das Produkt im Bestandsmarktaufruf auch dabei war, auch wenn man hier, wie Herr Professor Hecken ja sagte, etwas genauer hinschauen muss. Aber die Anforderungen an die zVT nach 5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung sind erfüllt. Agomelatin hat eine Zulassung für das Anwendungsgebiet. Es gibt kein vorrangiges anderes Arzneimittel, das der G-BA hier schon bewertet hätte. Es gehört nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet; denn es ist in der Leitlinie erwähnt. Da würde mir als Jurist allein ein leichter Trend, wie es im Dokument des G-BA heißt, nicht ausreichen, um dieses als zVT auszuschließen.

Deswegen wäre meines Erachtens der richtige Weg gewesen, zu sagen: Okay, es gibt vielleicht andere Vergleichstherapien, die wir aus Sicht des G-BA oder des IQWiG für zweckmäßiger halten, aber die hier vorgelegten Erkenntnisse blenden wir nicht völlig aus, sondern wir werten sie zumindest cum grano salis. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dierks. – Frau Müller, dann Frau Bolling.

Frau Dr. Müller: Ich versuche, mich kurz zu fassen, wir sind ja leider schon deutlich über der Zeit, deshalb nur eine ganz kurze Frage an die Fachgesellschaft, und zwar einfach, um da mal auf den Punkt zu kommen. Es geht jetzt nicht darum, detailliert zu erfahren, welche Studien aus dem Pool berücksichtigt werden – das wurde ja lang und breit diskutiert –, sondern darum, ob es sozusagen eine gewisse Auswahl von Studien gab, die sozusagen besonders günstig war für diesen Wirkstoff.

Es ist ja auffällig, dass bei der Auswahl, die hier vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurde, ein Vorteil gezeigt werden konnte. Gerade die Fachgesellschaften haben ja darauf hingewiesen – Sie jetzt auch noch einmal, Professor Gründer, oder auch andere Experten –, dass es normalerweise in diesem Bereich aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes sehr schwer ist, überhaupt einen Zusatznutzen nachzuweisen, und dass normalerweise unterschiedliche pharmakologische Strategien eine ähnliche Wirksamkeit zeigen. Also wenn ich so etwas höre, denke ich, das ist aber merkwürdig, wenn jetzt hier ein Vorteil gezeigt werden kann, was üblicherweise nicht der Fall ist. Wenn Sie vielleicht dazu noch einmal etwas sagen könnten. Es wäre ja an sich auch ausreichend, wenn ein Nebenwirkungsvorteil gezeigt werden könnte bei einer vergleichbaren Wirksamkeit – für uns, für die frühe Nutzenbewertung. Bloß als Hinweis.

Herr Prof. Dr. Gründer (DGPPN): Wir haben uns explizit und bewusst nicht dazu geäußert, ob wir einen Wirksamkeitsvorteil von Vortioxetin gegenüber Citalopram sehen, weil wir nicht, wie ich eben sagte, über die Ressourcen, über die ein pharmazeutisches Unternehmen oder das IQWiG verfügt, verfügen, um eine solche Bewertung vornehmen zu können. Wir bewerten die Bedeutsamkeit eines Medikamentes anhand des Gesamtpaketes und nicht anhand einzelner Studien wie zum Beispiel einer Studie gegenüber Agomelatin. Wenn Sie eine Studie vorlegen, die eine Überlegenheit gegenüber einem Vergleichspräparat zeigt, dann heißt das nicht, dass Sie daraus einen Zusatznutzen ableiten können; das ist meine Überzeugung. Es gibt viele Vergleichsstudien, die zunächst eine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen zeigen; die nächste Studie zeigt dann aber eine solche Überlegenheit nicht mehr. Es ist immer die gesamte Evidenz, die Sie heranziehen müssen, und die ist tatsächlich positiv. Da gehen vor allen Dingen auch Nebenwirkungen ein.

Letztendlich können Sie aber sicherlich metaanalytisch – das ist vielfach gezeigt worden – zeigen, dass bestimmte Substanzen anderen Substanzen gegenüber überlegen sind. Das kann man machen. Ob das hier gelungen ist, möchte ich nicht bewerten. Aber es gibt Antidepressiva, die metaanalytisch in Cochrane-Analysen Vorteile gegenüber anderen haben. Die Substanzen möchte ich hier nicht nennen. Auf der Basis einer Studie würde ich nicht zu einer Zusatznutzenbewertung kommen. Das, glaube ich, kann man nicht tun. Aber die Gesamtevidenz, die hier genannt worden ist – die kognitiven Störungen, das Nebenwirkungsprofil –, muss eine Rolle spielen im Zusammenhang damit, dass es sich um ein neues Pharmakon handelt mit einem nicht revolutionär neuen, aber mit einem neuen Rezeptorprofil, das dann eben in der Klinik auch eine bestimmte Subpopulation von Patienten erreicht oder erreichen könnte, die ich bisher nicht ansprechen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bolling bitte.

Frau Bolling (Fachärztin): Ich habe eine Anmerkung zu den Aussagen von Herrn Dierks, weil für mich ein Zungenschlag dabei war, den ich so nicht stehen lassen will. Meine preisgünstigen Generika sind durchaus gute Medikamente, mit denen ich auch erfolgreich behandeln kann. Sie werden auch von vielen Patienten durchaus gut vertragen und haben durchaus wenige Nebenwirkungen. Nichtsdestotrotz ist es so, dass es eben Patienten gibt, die darunter Nebenwirkungen entwickeln.

Im Übrigen: Ich wende keine Fragebögen in der Praxis an, aber ich habe einen Stempel. Und nach diesem Stempel, damit ich nichts vergesse, befrage ich die Patienten, und da gehören sexuelle Dysfunktionen ganz klar dazu. Jeder wird gefragt – manchmal werde ich rot, manchmal werden die anderen rot –, aber es ist ein wesentlicher Bestandteil wie auch die kardiale Sicherheit und die Kognition, die für viele Patienten sehr wesentlich ist.

Ich habe hier einen Zettel mit – Sie sehen es: handgeschrieben –, auf dem meine bisher mit Vortioxetin behandelten Patienten stehen. Ich könnte Ihnen zu jedem Patienten – ich habe sie alle im Kopf –

die Geschichte erzählen, ich könnte Ihnen die Anamnese erzählen; ich könnte Ihnen den Krankheitsverlauf erzählen und die Symptome. Ich könnte Ihnen auch sagen, warum ich sie neu darauf eingestellt habe oder warum ich sie umgestellt habe. Ich habe einen Fallbericht angehängt. Ein Fall ist mir besonders nahe: Das ist eine Lehrerin, mit der wir im letzten Jahr sehr darüber diskutiert haben, ob sie in Rente geht oder nicht, weil wir mit allen bisher durchgeführten Maßnahmen einschließlich einer EKT-Behandlung sie nicht wirklich so in die Remission gekriegt haben, dass sie anhaltend gut an ihrer Schule ihre Klasse versorgen konnte. Diese Patientin hat auf dieses neue Präparat gewartet – es war ja auch lange vorangekündigt –, und wir haben sie darauf eingestellt. Sie kann seit einem halben Jahr ohne Krankschreibung ihren schulischen Angelegenheiten gut nachkommen. Da mag ein kleiner Placeboeffekt dabei sein, da mag etwas Suggestives von mir dabei sein, und da mag auf alle Fälle die Wirkung dieses Medikaments dabei sein. Aber das sind für mich diese Momente, wo ich sage: Da hat das Medikament einen Zusatznutzen. Es wird kein Medikament der breiten Masse werden, aber für bestimmte Patienten wird es wichtig und notwendig sein, etwas zu haben, das man nehmen kann, weil das und das und das eben nicht funktioniert.

Auf SSRI reagieren im Übrigen Männer besonders mit sexueller Dysfunktion. Die sind natürlich schon vom Bupropion begeistert, weil das wenige Nebenwirkungen macht; wer sexuelle Dysfunktionen hat, wird vom Vortioxetin natürlich noch begeisterter sein.

Das war es eigentlich, was ich noch dazu sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bolling. – Herr Friede, dann Herr Mayer, Frau Schliebener und Herr Eyding. – Bitte schön, Herr Friede.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Die Antwort geht zurück auf eine Frage, die Herr van Poppel hatte und die ich noch gerne beantworten wollte. Er hatte nämlich die Fachgesellschaften, die Klinik und den pharmazeutischen Unternehmer gefragt. Es ging darum, warum wir die Langzeitdaten nicht im Dossier bzw. anschließend in der Stellungnahme berücksichtigt haben. Dazu muss man feststellen: Diese Studie wurde im Dossier berücksichtigt; sie ist dort aufgeführt. Das ist die Langzeituntersuchung, die mittlerweile auch von Boulenger veröffentlicht wurde. Das ist eine Standardstudie, eine klinische Studie, eine Relapse-Prevention-Studie, die entsprechend den EMA-Vorgaben durchgeführt wurde und zeigt, dass sich Vortioxetin positiv gegenüber dem Placebo abgrenzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich möchte da nachfragen: Wie lange war die Dauer der Studie? Ist das sozusagen die einzige Studie zur Erhaltungstherapie, wenn es denn so lange gedauert hat, oder gibt es vielleicht auch eine Studie zur Rückfallprophylaxe? Gibt es Daten für Vortioxetin, die sozusagen jenseits der Therapie reichen?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Diese besagte Studie ist eine Rückfallprophylaxestudie, die sich in zwei Bereiche gliedert: einmal in einen offenen Bereich, in eine offene Phase, die über 12 Wochen gedauert hat. Nach den 12 Wochen wurde dann entschieden, dass die Patienten, die nach 10 und 12 Wochen in Remission waren – hier wurde das Härtekriterium MADRS < 10 angewandt –, in die doppelblinde Phase überführt werden, die 24 Wochen gedauert hat. Diese doppelblinde Phase wurde mit Placebo und mit Vortioxetin in den Dosierungen 5 oder 10 mg durchgeführt und dann entsprechend ausgewertet, wobei man am Ende der doppelblinden Phase festgestellt hat, dass lediglich 13 Prozent der Patienten einen Relapse hatten gegenüber 26 Prozent bei der Placebomedikation.

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

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine Nachfrage. Haben Sie das in einem indirekten Vergleich gezeigt? Placebo war ja nicht zVT. War die irgendwie als indirekter Vergleich eingeschlossen im Dossier, oder wie wurde die dargestellt?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Nein, da wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schliebener, bitte, und dann Herr Eyding.

Frau Schliebener: Ich bin Vertreterin des BApK und möchte nichts zur Methodik oder zu Studien sagen, sondern nur: Aus unserer Sicht sind depressive Erkrankungen genauso vielfältig wie Patienten mit depressiven Erkrankungen. Wir denken, dass es in der Behandlung von Depressionen in vielfacher Hinsicht um die Frage von Trial and Error geht. Wir begrüßen ausdrücklich eine möglichst große Vielfalt unterschiedlicher Wirkstoffe, insbesondere wenn sie einhergehen mit reduzierten Nebenwirkungen, die doch in vielen Fällen so gravierend sind, dass sie Patienten motivieren, Medikamente wieder abzusetzen. Deshalb würde ich es begrüßen, wenn diese Vielfalt nicht nur erhalten bleibt, sondern bestätigt wird. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Statement der Patientenvertretung. – Herr Eyding bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich ziehe zurück. Ich hatte noch eine Frage zu den Langzeitstudien, aber das ist mittlerweile beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Herr Roth, bitte.

Herr Dr. Roth (Facharzt): Ich bin auch Mitglied der amerikanischen psychiatrischen Fachgesellschaft und habe sehr viele Freunde, die dort arbeiten. Ich habe auch einige Freunde, die leider Stuttgart verlassen haben und in der Schweiz arbeiten. Würden die Kollegen, die mit großer Selbstverständlichkeit mit dieser neuen Substanz umgehen, in diesem Gremium sitzen, würden die, wie ich denke, nur den Kopf schütteln. Ich mache Sie darauf aufmerksam, dass es nicht sein kann, dass wir über 70 Millionen GKV-versicherten Patienten eine innovative neue Substanz, die weltweit im Moment im Einsatz ist und über die auf allen internationalen Kongressen diskutiert wird, vorenthalten. Insofern bedanke ich mich auch für das Statement der Patientenvertretung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, bei allem Engagement, Herr Dr. Roth, Sie brauchen uns nicht darauf aufmerksam zu machen, dass es uns nicht ansteht, Patienten innovative Substanzen vorzuenthalten. Wir erörtern gerade die Frage, ob etwas innovativ ist. Wenn etwas in Amerika, in der Schweiz oder andernorts als innovativ angesehen wird, muss das nicht immer ein folgerichtiger Gradmesser sein. Wir haben hier auch schon Anhörungen durchgeführt zu Antiepileptika, in denen gleiche Vorhaltungen gemacht wurden, wo dann 14 Tage später die Zulassungen wegen Netzhautablösungen stark eingeschränkt worden sind. Wir haben hier Diskussionen geführt zu Antidiabetika, wo uns gesagt worden ist, die Welt gehe unter und die Versorgung der Diabetespatienten sei aufs Stärkste gefährdet, wenn der G-BA sich hier nicht in bestimmter Weise verhält. Hier sehen wir jetzt jeden zweiten Tag, dass es irgendwelche unerwünschten Nebenwirkungen gibt, die sich aus der seinerzeitigen Evidenzlage nicht haben ableiten lassen.

Insofern bedanke ich mich ausdrücklich für Ihr Engagement, aber die Frage, ob es hier einen optimierbaren Zusatznutzen gibt, zu beantworten, ist gerade der Job, den wir machen und den möglich-

erweise nachgelagert dann eben auch Gerichte zu beantworten haben. Das nehmen wir schon für uns in Anspruch. Die Evidenzbefindlichkeit eines Einzelnen oder anderer Staaten als solche ist für uns sicherlich etwas, das wir zur Kenntnis nehmen, aber wir müssen auch Bewertungen auf der Basis der Dossiers vorlegen, und das hat sich in der Vergangenheit, glaube ich, auch im Großen und Ganzen bewährt. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Auch ich teile die hier geäußerte Auffassung, dass es heterogene Patienten sind und dass Depression eine schwerwiegende Erkrankung ist, sehr einschneidend für viele Patienten. Leider wurde bisher insbesondere die Kognition bei vielen Antidepressiva gar nicht untersucht. Zu Ihren Statements muss ich aber sagen: Mich treibt es hier um, dass so viele placebokontrollierte Studien gemacht wurden, Patienten also unversorgt blieben über einen langen Zeitraum, und wir leider immer noch nicht wissen, wie der Stellenwert ist. Den hätte man nach Ihren Aussagen aus meiner Sicht eigentlich nur in direktvergleichenden Studien klären können. Das Unternehmen hat ja selber reichlich Antidepressiva. Da müsste man ja nicht unbedingt eines von jemand anderem nehmen, was schwerwiegende Nebenwirkungen hat. Natürlich hätten wir gerne einen direkten Vergleich auch zu den Nebenwirkungen. Das interessiert uns sehr. Aber dazu müsste man eine direktvergleichende Studie machen, zum Beispiel zu Citalopram, Escitalopram, was ja aus Ihrem Hause kommt, um nur eines zu nennen von den sieben Hauptgruppen, die wir im ATC-Bereich haben. Das ist doch nötig, damit wir endlich von Trial and Error wegkommen und wissen, für welche Patienten was eigentlich am besten ist. Oder habe ich Sie da ganz falsch verstanden?

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Um die Frage der klinischen Differenzierung zu beantworten, gibt es beim G-BA grundsätzlich zwei Möglichkeiten: entweder der indirekte Vergleich oder der direkte Vergleich. Welcher der bessere Weg ist, darüber lässt sich kräftig streiten. Aber der indirekte Vergleich ist eine Möglichkeit, den Effekt zu zeigen – egal, ob in Richtung Wirksamkeit oder in Richtung Sicherheit. Das wurde ja in diesem Dossier gemacht. Hinsichtlich Wirksamkeit wurde eine Überlegenheit in den patientenrelevanten Endpunkten festgestellt, und der Schaden ist vergleichbar. Das heißt also, die Frage, die Sie haben, lässt sich nicht nur durch einen direkten Vergleich, sondern auch durch einen indirekten Vergleich beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, das hat Frau Dr. Grell nicht infrage gestellt. Sie hat nur gesagt, durch einen direkten Vergleich mit einer in Ihrem Haus auch verfügbaren Wirksubstanz wäre möglicherweise ein Stück weit mehr Klarheit hereingekommen. – Ich würde jetzt gern noch zwei Wortmeldungen zulassen und dann schließen.

Herr Schoch (Lundbeck): Darf ich darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Bitte.

Herr Schoch (Lundbeck): Wir haben einen direkten Vergleich zu Escitalopram bezüglich der sexuellen Nebenwirkungen gemacht und ihn unter Jacobsen et al. ganz frisch publiziert; dieser wurde also gemacht. Die Kognition war Neuland in der Studie, und deswegen haben wir die ersten Vergleiche mit Placebo durchgeführt, auch um zu sehen, ob der Assay da sensitiv ist. Und dann sind Studien gemacht worden, wo zumindest eine Vergleichssubstanz als aktive Referenz mitgelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Volz, und dann würde ich gern zu den abschließenden Statements kommen.

Herr Prof. Dr. Volz (Facharzt): Ich möchte an den letzten Punkt anschließen. Was die Kognition betrifft, gibt es drei Studien. Eine Studie, die mittlere, ist nur placebokontrolliert. Die beiden anderen Studien sind, wie Herr Schoch schon gesagt hat, mit einer aktiven Referenz kontrolliert, wenn Sie so wollen. Das ist Duloxetine. Duloxetine ist keine Substanz aus dem Hause Lundbeck.

Duloxetine wurde ausgewählt, weil Duloxetine zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie die Substanz war, die die beste placebokontrollierte Studie im Bereich kognitiver Dysfunktionen bei älteren Patienten, die über kognitive Dysfunktionen klagen, war. Die Auswahl der aktiven Referenzen ist nicht zufällig gewesen. Es wurde die Referenz ausgewählt, die zu dem Zeitpunkt der Studienplanung die besten Daten in diesem speziellen Gebiet hatte. Insofern ist es zumindest für die Kognition eine gewisse Erklärung, wieso keine Lundbeck-Substanz für den direkten Vergleich ausgewählt wurde. Die Studien waren alle so designt, dass der Unterschied Placebo vs. Vortioxetin das primäre Zielkriterium war, jedenfalls für die Studien 2 und 3, nicht für die Studie 1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Volz. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Ja, bitte schön. Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich möchte noch zu dieser Escitalopram-Studie nachfragen; denn das wäre ja eine direkte Vergleichsstudie gewesen. Was hat man jetzt genau untersucht, und warum haben Sie die nicht eingereicht? Ist die Depression da nicht untersucht worden, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sexuelle Dysfunktion, wenn ich das richtig sehe, schon; aber Herr Friede wird es uns erläutern.

Herr Dr. Friede (Lundbeck): Die von Ihnen angesprochene Studie zur sexuellen Dysfunktion hatte die sexuelle Dysfunktion als primären Endpunkt. Als sekundärer Endpunkt ist natürlich die Depression mit dabei, die Bestimmung der Depressivität über entsprechende psychometrische Skalen. Bei den Kognitionsstudien, die Herr Volz angesprochen hat, war wiederum die Kognition primärer Endpunkt. Aber da läuft dann als sekundärer Endpunkt natürlich auch die Bestimmung der Depression mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet? – Okay. Weitere Fragen, Anregungen? – Keine. Dann würde ich dem pU oder seinen Vertretern gerne die Möglichkeit geben, hier aus seiner Sicht die letzten zwei Stunden noch mal kurz zu beleuchten. Wer macht das? – Herr Schoch, bitte schön.

Herr Schoch (Lundbeck): Ich versuche das, aber es wird schwierig sein, die Diskussion kurz zusammenzufassen. – Herr Professor Hecken, Sie haben sicherlich recht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur auf Europa sollten Sie nicht mehr eingehen. Das haben wir hinlänglich erörtert.

Herr Schoch (Lundbeck): Nein. Ich bin manchmal noch in der Ukraine, von daher lasse ich das lieber. – Sie haben sicherlich recht, die Welt wird nicht untergehen, wenn Vortioxetin in Deutschland keinen Zusatznutzen beschieden bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich nicht gesagt.

Herr Schoch (Lundbeck): Ich hatte es so verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das habe ich nicht gesagt.

Herr Schoch (Lundbeck): Okay, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich weiß nicht, ob ich überhaupt von der Welt gesprochen habe; vom Weltuntergang habe ich bewusst nicht gesprochen. Und von der Versorgungsrelevanz des Produktes habe ich auch nicht gesprochen. Nur, damit wir das hier auch absolut korrekt festhalten.

Herr Schoch (Lundbeck): Okay, dann entschuldige ich mich, dass ich das falsch verstanden habe. – Nichtsdestotrotz sind wir der Überzeugung, dass Vortioxetin eine neue Therapieoption zur Behandlung einer, wie wir gehört haben, sehr komplexen Erkrankung, der Depression, ist. Wir sind der Überzeugung, dass wir ein Produkt entwickelt haben, das für bestimmte Patienten – nicht für alle Patienten – einen Zusatznutzen haben wird.

Vor allem das Nebenwirkungsprofil kam vielfach zur Sprache. Für uns war das Ziel der Entwicklung, ein besseres Antidepressivum zu entwickeln; das ist angeklungen. Citalopram von uns ist die Leitsubstanz, die es in Deutschland gibt. Amitriptylin ist die zweite Leitsubstanz, auch von Lundbeck. Escitalopram ist von Lundbeck. Wir haben also in den letzten 50 Jahren jede Menge Antidepressiva entwickelt. Als wir hier angefangen haben, war es nicht das erste Ziel, die Wirksamkeit gegenüber Citalopram als Zusatznutzen zu belegen, weil es damals noch gar kein AMNOG gab, sondern es ging uns darum, eine neue Substanz zu entwickeln, die Verbesserungen bei vielfältigen Problemen der Antidepressiva-Therapie bringt.

Eins davon ist die Kognition, was uns letztlich gelungen ist. Kognitive Störungen sind wichtig für den Patienten, sind wichtig für Krankheitstage, für Wiedereingliederung, aber auch für das, was man heute Präsentismus nennt. Das heißt, man geht zur Arbeit, aber man kann eigentlich gar nicht; man sitzt nur da und stört andere. Das war uns wichtig; daran haben wir lange gearbeitet; da haben wir Pionierarbeit geleistet. Dass das nicht ganz in dem Format ist, wie man das jetzt gerne hätte bei einer Veranstaltung wie dieser, sei uns vergeben.

Sexuelle Dysfunktion war uns sehr wichtig von Anfang an. Wir haben hier gegen Escitalopram getestet, nicht gegen Citalopram. Wenn wir das schöner hätten haben wollen, hätten wir Citalopram genommen, weil das wesentlich mehr sexuelle Nebenwirkungen macht als Escitalopram. Auch das ist positiv ausgefallen.

Wir wollten ein Produkt, das kardial keine Probleme macht, und haben deswegen ganz am Anfang der Entwicklung jede Menge Moleküle ausgeschlossen aus der Entwicklung, weil von Anfang an klar war, dass man hier eine QT-Streckenverlängerung bekommen wird; das hat ja schon relativ vielen, die auf Psychopharmaka sind, das Leben verkürzt.

Wir haben versucht, alle methodischen Vorgaben, die wir aus der G-BA-Verfahrensordnung bekommen, zu verwenden, und haben im indirekten Vergleich gezeigt, dass wir hier einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie sehen, und das vor allem in den relevanten Endpunkten Remission und Response, die wohl die wichtigsten sind, auch im klinischen Alltag.

Wir sind der Meinung, dass der Vorteil gegenüber SSRIs vor allem in der Zweitlinientherapie liegt, dass weiterhin in Deutschland 95 Prozent der Patienten mit günstigen Generika behandelt werden müssen – das sind SSRIs, mittlerweile auch SNRI – und dass wir irgendwo in einer Nische für Patienten liegen werden, bei denen einfach die Erstlinientherapie entweder nicht gut genug wirkt oder, wie hier vielfach dargestellt, gewisse Nebenwirkungen auftreten. Deswegen sehen wir unseren Platz auch in dieser Gruppe. Wir haben gezeigt, dass wir eine bessere Alternative darstellen als vielleicht Agomelatin, das teilweise auch in der Population angewendet wird.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir, wie ich denke, mit der Preisfestsetzung sehr fair vorgegangen sind. Unser Abgabepreis liegt bei 1,40 Euro. Das ist unter dem, was für andere Präparate über Jahre hinweg bezahlt wurde, und weit unter dem Niveau, das zum Beispiel in den USA oder in anderen Ländern für die Substanz bezahlt wird.

Ich würde mir daher wünschen, dass wir, auch im Sinne einer besseren Patientenversorgung, dem Erkrankungsbild der Depression gerecht werden. Wir brauchen neue Substanzen, wir brauchen vielfältige Substanzen. Wir brauchen Substanzen, die den Patienten helfen – einmal hinsichtlich der Wirksamkeit, aber auch im Sinne einer verbesserten Lebensqualität und verbesserter Nebenwirkungsprofile, wie wir das vielfach gehört haben. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schoch. Wir werden das zu werten haben, was wir in den letzten zwei Stunden hier diskutiert haben. Nur, falls Sie es am Anfang nicht verstanden hatten – ich hatte vielleicht in meiner Einleitung ein bisschen genuschelt –, weil Sie von einer „Veranstaltung wie dieser“ sprachen: Wir befinden uns hier im frühen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Und die Anhörung ist ein wesentlicher Bestandteil dieses frühen Nutzenbewertungsverfahrens. Insofern ist das mit Veranstaltungen anderer Art, die mich eher so an Lustbarkeiten mit tänzerischem Charakter erinnern, nicht zu vergleichen, weil das doch mit rechtlichen Folgewirkungen ausgestattet ist, was als Ergebnis von Veranstaltungen wie dieser dann herauskommt – nur der Sprachhygiene willen, damit wir hier nicht aneinander vorbeireden.

Herr Schoch (Lundbeck): Ich habe das nicht despektierlich gemeint, ich habe nur vor zehn Jahren damit angefangen, die Entwicklung zu machen. Wir wussten nicht, dass wir eines Tages zehn Jahre später hier am Tisch sitzen. Tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe das auch nicht despektierlich gemeint, sondern ich wollte nur darauf hinweisen, in welchem Verfahren wir uns befinden und dass sich für uns jedenfalls der Spaßfaktor in Grenzen hält, weil wir hier eine Verantwortung gegenüber Patientinnen und Patienten wahrzunehmen haben. Da halte ich den Sprachgebrauch für unangemessen.

Wir bedanken uns, und wir werden dann zu entscheiden haben.

Schluss der Anhörung: 12.07 Uhr