



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Esketamin (D-930)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juli 2023  
von 10:00 Uhr bis 11:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Cebulla

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Weiland

Herr Auerbach

Angemeldeter Teilnehmender des **kbo-Inn-Salzach-Klinikums**:

Herr Prof. Dr. Zwanzger

Angemeldete Teilnehmende der **Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen**:

Herr Prof. Dr. Messer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)**; **Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Frankfurt**:

Herr Prof. Dr. Reif

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster**:

Herr Prof. Dr. Baune

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, LMU München**:

Herr Prof. Dr. Falkai

Herr PD Dr. Schüle

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Dresden**:

Herr Prof. Dr. Dr. Bauer

Angemeldeter Teilnehmender der **Fliedner Klinik Berlin; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité – Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Adli

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité – Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Correll

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)**:

Frau PD Dr. Pitzer

Herr Prof. Dr. Bschor

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Rettelbach

Frau Walz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Süßmuth

Frau Hein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Henning

Frau Dr. Röseler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Ortler

Frau Roberts

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie zu der Anhörung nach § 35, Neubewertung nach Fristablauf. Wir haben den Wirkstoff Esketamin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Juni dieses Jahres. Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung bekommen: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag GmbH, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biogen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Novartis Pharma GmbH, von Fachgesellschaften und klinischen Sachverständigen, zum einen von der AkdÄ, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. und von einzelnen Sachverständigen, hier namentlich Professor Dr. Adli, Professor Dr. Bauer, Professor Dr. Baune, Professor Dr. Correll, Professor Dr. Messer, Professor Dr. Reif und Herrn Professor Landgrebe, Herrn PD Dr. Seemüller und Herrn Professor Dr. Zwanzger und von den Verbänden eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Cebulla, Herr Dr. Weiland und Herr Auerbach, für das kbo-Inn-Salzach-Klinikum Herr Professor Dr. Zwanzger, für die Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen Herr Professor Dr. Messer und Herr PD Dr. Schüle, für die DGPPN Herr Professor Dr. Reif und Herr Professor Dr. Falkai, für die Klinik für Psychische Gesundheit vom Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Baune, für die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie vom Universitätsklinikum Dresden Herr Professor Dr. Dr. Bauer – wir hatten keine Rückmeldung, er ist nicht anwesend –, für die Fliedner Klinik Berlin Herr Professor Dr. Adli, für die Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters an der Charité Herr Professor Dr. Correll, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau PD Dr. Pitzer – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Bschor, für MSD Sharp & Dohme Frau Rettelbach und Frau Walz, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Süßmuth und Frau Hein, für Biogen Frau Henning und Frau Dr. Röseler, für Novartis Pharma Frau Dr. Ortler und Frau Roberts und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal Frau PD Dr. Pitzer: Sind sie mittlerweile auch anwesend? – Nein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Möglichkeit, bezugnehmend auf die Dossierbewertung einzuführen. Machen Sie das. Herr Dr. Sindern? – Sie haben das Wort, Herr Dr. Sindern. Bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Sie haben es, Herr Professor Hecken, am Anfang gesagt, es handelt sich um eine Neubewertung. Der erste Beschluss zu intranasalem Esketamin in der therapieresistenten Depression wurde befristet, weil die direkt vergleichende Studie ESCAPE-TRD bereits laufend war. Bevor ich zu dieser Studie und dem aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkt komme, möchte ich Ihnen meine Kollegin und die Kollegen vorstellen: Zuständig für das Dossier sind Frau Kerstin Cebulla sowie Herr Jeffrey Auerbach aus der Abteilung Marktzugang. Herr Dr. Marcus Weiland ist für die medizinischen Fragen zu Esketamin verantwortlich. Mein Name ist Jörn

Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich in der Abteilung Marktzugang.

Wir haben die direkt vergleichende Studie ESCAPE-TRD als Phase-III-B-Studie seit 2017 geplant, als die pivotalen Phase-III-Zulassungsstudien kurz vor dem Abschluss standen. Wir haben mehrfach die frühe Beratung durch den G-BA gesucht, um auch die Phase-III-B-Studie zu besprechen. Es war unser Ziel, mit der eigens für die Nutzenbewertung geplanten Studie ESCAPE-TRD eine RCT vorzulegen, die in jeder Hinsicht die Anforderungen an die Nutzenbewertung erfüllt. Dass die Studie ESCAPE-TRD diese Anforderungen erfüllt und einen validen Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zeigt, ist heute der aus unserer Sicht wichtigste Punkt. Man fragt sich, wie es sein kann, dass bei einer eigens für die Nutzenbewertung konzipierten Studie deren Eignung für die Nutzenbewertung jetzt ein Diskussionspunkt in der Anhörung ist. Das hängt mit der Änderung der zVT zusammen, die erfolgt ist, nachdem die Studie bereits gestartet war.

Die Studie wurde als Single-Komparator-Studie geplant, als die zVT aus einer „oder-Verknüpfung“ von Therapieoptionen bestand. Mit dem ersten Nutzenbeschluss zu Esketamin im Jahr 2021 wurde die zVT zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe geändert, wobei die heute wesentlichen pharmakologischen Therapieoptionen – das sind die Augmentation mit Quetiapin oder Lithium sowie die antidepressive Kombination – bereits vor 2021 zur zVT gehörten. Der Grund, die zVT als Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu formulieren, war insbesondere die Hinzunahme der EKT zu den von der zVT umfassten Therapieoptionen. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit und Akzeptanz wird die EKT in den Tragenden Gründen zum Nutzenbeschluss für Esketamin als nachrangig eingestuft. Auch die damals noch bestehende vierte pharmakologische Therapieoption des Wechsels der antidepressiven Monotherapie wurde als nachrangig genannt. Daraus begründete sich die Formulierung als Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Eine zweite Anpassung der zVT gab es im Mai 2023. Die Monotherapie gehört seitdem nicht mehr zur zVT, sodass die zVT jetzt die drei pharmakologischen Therapieoptionen Quetiapin, Lithium und die Kombination von Antidepressiva sowie die EKT umfasst.

In der Studie ESCAPE-TRD wird intranasales Esketamin gegen Quetiapin-retard verglichen. Die Studie zeichnet sich nicht nur dadurch aus, dass es sich um eine aktiv kontrollierte randomisierte Studie handelt. Aus medizinischer Sicht ist die große Nähe zur Behandlungsrealität hervorzuheben, die sich zuerst aus der Wahl des Komparators als einer Therapie der ersten Wahl ergibt. Weiter ist für die Praxis relevant, dass die Studiendauer für den Head-to-Head-Vergleich mit 32 Wochen sehr lang ist. Die Studie erfüllt hohe Maßstäbe hinsichtlich einer leitlinienkonformen TRD-Definition, zu der die entsprechenden Patientencharakteristika im Rahmen der Studie umfangreich dokumentiert wurden. Sowohl für die Nutzenbewertung als auch die klinische Praxis ist die große Zahl an patientenrelevanten Endpunkten sowie PRO-Erhebung von Bedeutung.

Das IQWiG zieht die Studie ESCAPE-TRD nicht für die Nutzenbewertung heran, weil aus Sicht des IQWiG die Begründung für die Eignung einer Single-Komparator-Studie mit einer Augmentation mit Quetiapin-retard als Vergleichstherapie nicht ausreicht. Warum aus unserer Sicht die Studie als Single-Komparator-Studie auch nach der Änderung der zVT für die Nutzenbewertung geeignet ist, will ich nun erläutern:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst, wie gesagt, die Augmentation mit Quetiapin oder Lithium, die Kombination aus zwei Antidepressiva sowie neben diesen drei pharmakologischen Therapien die EKT. Die drei pharmakologischen Therapieoptionen kommen jeweils für den überwiegenden Teil der Patienten infrage. Gemäß Leitlinie bestehen Unterschiede hinsichtlich der Evidenzlage und des Nebenwirkungsprofils. Aber prinzipiell kommen diese Therapien für alle Patienten im Anwendungsgebiet infrage.

Bei Betrachtung beider Augmentationsstrategien, also Lithium und Quetiapin, unterliegt die Augmentation mit Quetiapin weniger Limitationen. Die beiden Augmentationsstrategien

weisen im Gegensatz zur Kombinationstherapie zulassungsbegründende Evidenz auf. An dieser Stelle möchte ich festhalten, dass der Sachstand für diese drei pharmakologischen Therapieoptionen im Wesentlichen derselbe ist wie vor der zVT-Änderung. Alle drei Optionen konnten zum Zeitpunkt der Studienplanung und können heute aufgrund der Leitlinie als Mittel der ersten Wahl angesehen werden. Die Evidenzlage hat sich ebenfalls nicht wesentlich geändert. Alle drei Optionen können als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden, es sei denn, Kontraindikationen sprechen dagegen.

Für die Frage, warum die Single-Komparator-Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist, ist vor allem wichtig, dass die Leitlinie keine objektiven Kriterien nennt, anhand derer vor Therapiebeginn klar absehbar wäre, welcher Patient von welcher Therapieoption am meisten profitieren würde. Das gilt sowohl für die drei pharmakologischen Therapieoptionen als auch für die EKT. Insbesondere für Quetiapin werden keine Ausschlusskriterien genannt. Daher kommen im Prinzip alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Augmentation mit Quetiapin infrage.

Eine Single-Komparator-Studie gegen Quetiapin ist somit für fast alle Patienten im Anwendungsgebiet bis auf Kontraindikationen aussagekräftig. Folglich kann die Studie ESCAPE-TRD als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der therapieresistenten-Depression angesehen werden. Gerade die therapieresistente Depression ist mit erheblichen Belastungen und Einschränkungen des Lebens der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen verbunden. Mit der Therapieresistenz werden protrahierte Verläufe, Rückfälle und Rezidive häufiger. Zudem treten vermehrt psychische und somatische Komorbiditäten auf. Daher nennt die Leitlinie das Erreichen der Remission, die Vermeidung von Rezidiven, die Wiederherstellung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und Verbesserung der Lebensqualität zu den wichtigsten Therapiezielen.

Die Studie ESCAPE-TRD zeigt, dass mit Esketamin diese wesentlichen Therapieziele signifikant häufiger erreicht werden können. Unter der Therapie mit Esketamin konnten bereits zu Woche 8 39 Prozent der Studienteilnehmer die Remission erlangen. Über den Verlauf bis Woche 32 konnte der Anteil auf fast 61 Prozent gesteigert werden, während der Anteil bei Quetiapin bei 45 Prozent lag. Die erstmalige Remission wurde unter Esketamin nach 1,9 Monaten und damit 1,7 Monate schneller als unter Quetiapin erreicht. Die Verbesserung in der Remission zeigt sich konsistent über die Rater-berichteten, patientenberichteten und arztberichteten Endpunkte.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit funktionaler Remission liegt zu Woche 32 bei 32,4 Prozent, entsprechend erreichten 88 Prozent mehr Studienteilnehmer eine funktionale Remission unter Esketamin im Vergleich zu Quetiapin. Es zeigen sich konsistent dazu Vorteile in der Kategorie der Lebensqualität sowie der Sicherheit. Es brachen über den gesamten Studienzeitraum circa zweieinhalbmal mehr Studienteilnehmer im Quetiapin-Arm als im Esketamin-Arm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Nebenwirkungen unter Esketamin verschwinden größtenteils innerhalb von 90 Minuten nach Verabreichung und treten nicht an den Tagen dazwischen auf.

Die Vorteile von Esketamin führen für Patientinnen und Patienten zu einer stärkeren und schnelleren Reduktion depressiver Beschwerden. Die Betroffenen haben eher wieder Freude an Tätigkeiten, einen normalen Schlaf, eine normale Konzentrationsfähigkeit und können vermehrt wieder selbstständig ihren Alltag gestalten. Darin besteht aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass uns Frau Dr. Pitzer seit 10:11 Uhr hören kann, vorher war die Verbindung schlecht. Wir hatten sie bei der Anwesenheitsfeststellung noch nicht abgehakt. Herzlich willkommen, Frau Dr. Pitzer. – Ich möchte sofort an das anknüpfen, was Herr Sindern gerade vorgetragen hat. Meine erste Frage an die Kliniker, ist, glaube ich,

die entscheidende: Gibt es Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, für die Quetiapin retard zur Augmentation bei Therapieresistenz nicht angezeigt ist? Wie groß ist dieser Anteil aus Ihrer Sicht im Vergleich zur gesamten Zielpopulation? Das ist der Punkt, den Herr Sindern argumentativ herausgearbeitet hat.

Die zweite Frage: Anhand welcher Kriterien erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapieentscheidung? Das wäre aus meiner Sicht ganz wichtig. Ich sehe, Herr Professor Reif hat sich als erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Reif (DGPPN):** Vielen Dank, Herr Hecken. Dazu würde ich gerne ausführen. Wie in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt, ist es nicht so, dass die Leitlinie Patientengruppen vorgibt, die von einer der alternativen Behandlungen besonders profitieren, und es gibt auch keine Patientengruppen, die von einer dieser Therapien grundsätzlich ausgeschlossen sind. Es gibt selbstverständlich Kontraindikationen für die medikamentösen Behandlungen. Die sind allerdings sehr überschaubar und vergleichbar. Es ist kaum denkbar, dass ein Patient für Quetiapin nicht infrage kommt, dann aber für eine andere Augmentationsstrategie aufgrund des Nebenwirkungsprofils infrage kommt. Insofern ist diese Patientenklientel, für die Quetiapin aus theoretischen Überlegungen nicht infrage kommen könnte, ausgesprochen klein und ausschließlich durch die Kontraindikationen bedingt. Wie gesagt, diese Kontraindikationen sind in aller Regel auch für die anderen medikamentösen und neurostimulatorischen Behandlungsverfahren zutreffend und in der Praxis eigentlich nicht sehr häufig.

Insofern wird man sagen müssen, dass die genannten alternativen Behandlungsstrategien für die Patienten allesamt infrage kommen, sodass üblicherweise in einem partizipativen Entscheidungsfindungsprozess der behandelnde Arzt die Wahl des zum Einsatz kommenden Verfahrens diskutieren könnte. Es gibt momentan keinerlei Hinweise darauf, dass es Subgruppen gibt, die man definieren könnte, für die eines der Verfahren besonders infrage kommen könnte oder nicht – mit Ausnahme der schweren psychotischen, geriatrischen Depression, die EKT. Das ist aber nicht die Population, von der wir hier sprechen.

Bei allen alternativen Vergleichstherapien ist es so, dass Quetiapin noch die beste Effektivität in vorhandenen Head-to-Head-Studien gezeigt hat. Es gibt eine Studie von Professor Bauer aus dem Jahr 2013, Head-to-Head-Studie gegen Lithium, in der keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren gezeigt werden konnte. Es gibt eine aktuelle Studie, die auf einem Kongress veröffentlicht wurde, Lithium versus Quetiapin bei therapieresistenter Depression, in der eine Überlegenheit von Quetiapin gefunden worden ist. Wenn man also eine Überlegenheit eines der Verfahren annehmen möchte – wie gesagt die Studienlage hierzu ist ausgesprochen dünn –, dann wäre Quetiapin sogar das effektivste Medikament, auch das mit der effektivsten Zulassung, sodass man konkludieren muss, dass hier eher die zVT gewählt wurde, die am effektivsten ist und am breitesten zur Anwendung kommt, nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch, wie wir aus europäischen Daten wissen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Reif. Jetzt hat sich Herr Professor Bschor für die AkdÄ gemeldet, dann Herr Professor Corell. Herr Professor Bschor, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Vielen Dank. Das sieht die AkdÄ ein wenig anders. Ich finde die Zusammenfassung von Ihnen, Herr Reif, etwas einseitig. In der klinischen Entscheidung gibt es in der Tat keine glasklaren, absoluten Kontraindikationen oder welche, die extrem selten sind. Aber in der klinischen Realität wird man sich bei stark übergewichtigen Patienten oder Patienten mit metabolischem Syndrom eher gegen eine Quetiapin-Augmentation entscheiden, weil das beides dadurch schlimmer werden kann. Ebenfalls wird man sich bei Patienten, die im Rahmen ihrer Depression sehr antriebschwach, sehr matt und müde sind, gegen Quetiapin entscheiden, weil Müdigkeit eine typische Quetiapin-Nebenwirkung ist.

Auch die Frage, ob eine der Augmentationsstrategien effektiver als die andere ist, ist nicht so eindeutig zu beantworten, wie Herr Reif das dargestellt hat. Die Studie von Herrn Bauer ist die direkte Vergleichsstudie zwischen Lithium und Quetiapin. Die ist gerade zutreffend zitiert worden. Aber es gibt ein systematisches Review von 2021, Vasquez et al., aus dem *Journal of Psychopharmacology*, in dem die Augmentation mit Lithium mit verschiedenen atypischen Neuroleptika, unter anderem Quetiapin, und mit Esketamin verglichen wurde. Da hat nun wiederum Lithium am besten abgeschnitten. Wenn man es zum Beispiel durch die NNT ausdrückt, hat Lithium eine NNT von 5 und Quetiapin eine von 13. Esketamin liegt mit 7 dazwischen. Wenn man nur diese Evidenz zugrunde legen und das auf die ESCAPE-TRD-Studie übertragen würde, was man so natürlich nicht machen kann, aber wenn man das täte, dann wäre Esketamin deshalb besser, weil man Quetiapin als Komparator genommen hätte, und es wäre andersherum ausgefallen, hätte man die Lithiumaugmentation als Komparator genommen. Zumindest gibt es akzeptable Evidenz, die es genau anders sieht.

Die AkdÄ will übrigens, damit ich dieses Missverständnis schon einmal ausräume, nicht sagen, dass die ESCAPE-TRD-Studie nicht hätte berücksichtigt werden dürfen. Dieser Einschätzung des IQWiG mit Blick auf die Frage, ob die zVT adäquat umgesetzt wurde, schließt sich die AkdÄ nicht an. Auch die AkdÄ hält die ESCAPE-TRD-Studie für eine wertvolle und in vielen Aspekten sehr gut gemachte Studie. Wir wären froh, wenn wir für andere Medikamente Studien hätten, die so ordentlich konzipiert worden wären. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Bschor. Jetzt habe ich Herrn Professor Correll.

**Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité):** Danke schön. Ich würde gerne zu meinen beiden Vorrednern Folgendes ergänzen: Ich denke, dass im Rahmen der Verfügbarkeit und Anwendbarkeit Quetiapin die wenigsten relativen Kontraindikationen aufweist. Auch wenn es zu Gewichtszunahme und metabolischen Veränderungen kommen kann, wie es Herr Bschor genannt hat, ist es nicht selten, dass auch unter Lithium Gewichtszunahme auftritt. Auch wenn es zur Sedierung bei Quetiapin kommen kann, ist es häufiger bei Lithium der Fall, dass es zu kognitiver Dysfunktion kommt. Des Weiteren muss man sagen, dass der therapeutische Index von Quetiapin deutlich breiter ist als entweder von Lithium oder EKT. Menschen können unter Lithium sterben. Es gibt eine enge therapeutische Breite, es kann zu Toxizität kommen, und bei EKT ist eine Allgemeinanästhesie von Nöten. Man muss bei Lithium Blutentnahmen machen und Spiegel bestimmen. Es wird durch Kliniker aufgrund dieser Faktoren deutlich weniger eingesetzt.

Wenn man sich die Metaanalyse anschaut, die Professor Bschor benannt hat, muss man, glaube ich, einräumen, dass Metaanalysen ihre Probleme haben, weil es einen starken Placeboeffekt gibt, der sich über die Zeit vergrößert hat, sodass die Medikamente, die früher eingesetzt und getestet wurden, in diesen Metaanalysen normalerweise besser herauskommen und dass man in diesem Fall anstatt diesen indirekten Vergleichen Head-to-Head-Studien klar den Vorzug geben sollte. Es gibt eine einschlägige Studie von Herrn Professor Bauer, die von beiden Vorrednern genannt wurde, in der Quetiapin in dem direkten Vergleich, wo wirklich eine Randomisierung stattgefunden hat, zu zwei Vergleichsgruppen Lithium überlegen war. Das darf man, glaube ich, nicht unterschlagen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Correll. Jetzt habe ich Herrn Dr. Schüle, Herrn Professor Zwanzger, Herrn Professor Falkai und dann Frau Müller von der KBV. Herr Dr. Schüle aus Ingolstadt/Pfaffenhofen.

**Herr PD Dr. Schüle (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen):** Vielen Dank. Ich kann nur ergänzen, dass Lithium viel mehr Nebenwirkungen hat, auch Kontraindikationen. Das wurde gerade gesagt. Head-to-Head-Vergleiche sind methodisch gesehen einfach höherwertig und weniger anfällig als Metaanalysen. Es gibt es zum Beispiel die Metaanalyse

von Su et al. aus dem Jahr 2015, in der Lithium erst an dritter Stelle war und Quetiapin auf Nummer 1 und Aripiprazol auf Nummer 2. Je nach Art der Durchführung von Metaanalysen gibt es sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Ich möchte auf die Kombinationsstrategien eingehen: Es ist so, dass die Leitlinien sagen, entweder SSRI, SNRI oder Trizykla auf der einen Seite und dann Mirtazapin, Mianserin oder Trazodon dazu. Die häufigsten in der Klinik angewandten Kombinationen sind entweder SSRI und Mirtazapin oder Venlafaxin und Mirtazapin. Wir haben bei Mirtazapin das Problem einer Sedierung und Gewichtszunahme. Deshalb ist das etwas, was bei vielen Kombinationsstrategien eine wesentliche Rolle spielt.

Zu der Aussage von Herrn Bschor, dass man bei Antriebsminderung keine sedierenden Antidepressiva gibt oder nicht mit Sedierung augmentiert: Das ist so nicht richtig; denn die Daten sagen, dass unabhängig davon, ob Antriebsminderung im Vordergrund steht, à la longue auch sedierende Antidepressiva einen sehr guten Effekt haben können. Eine strenge Einteilung, wenn man Antriebsminderung hat, kann man nur SSRI geben und nur wenn man Schlafstörungen hat, dann soll man sedierende Antidepressiva geben, spielt vielleicht initial eine gewisse Rolle, aber à la longue ist das Therapieergebnis vergleichbar, sodass eine derartige Aufteilung, wie sie Herr Bschor vorgeschlagen hat, von der Datenlage her nicht möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schüle. Jetzt habe ich Herrn Professor Zwanzger, Herrn Professor Falkai. Wenn Sie einverstanden sind, Frau Müller, nehme ich auch Herrn Professor Adli noch vor. Dann hätten wir die Wissenschaftler, die sich gemeldet haben, und danach die Frage von Frau Müller. – Herr Zwanzger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zwanzger (kbo-Inn-Salzach-Klinikum):** Ganz herzlichen Dank, Professor Hecken. Ich möchte die Ausführungen von Herrn Professor Bschor, die theoretisch sicherlich zum Teil ihre Richtigkeit haben, von der praktischen Seite beleuchten. Ich leite eine Versorgungsklinik, in der wir allein 10.000 stationäre Aufnahmen im Jahr mit mindestens 1.500 depressiven Patienten haben, von denen ein erheblicher Anteil therapieresistent ist, ganz einfach, weil die Patienten als letzte Wiese zu uns kommen. Deshalb stehen wir nahezu täglich vielfach vor dieser Entscheidung. Aus Praxissicht spielen die beiden Argumente, die Herr Professor Bschor gebracht hat, zum einen die Nebenwirkung Übergewicht bei Quetiapin sowie die Nebenwirkung Antriebsreduktion tatsächlich in der klinischen Entscheidung für uns in der Masse aus folgendem Grund keine Rolle:

Erstens ist es so, dass die konkurrierenden Maßnahmen, wie beispielsweise Lithium oder sedierende andere Depressiva, aufgrund ihrer Pharmakologie ebenfalls ein Übergewicht produzieren. Insofern ist dieses Argument für mich nicht schlüssig. Die Frage der Antriebsreduktion ist eine Sache, die wir gerade bei schwer depressiv erkrankten Patienten oftmals sogar wünschen, weil wir uns dadurch andere sedierende Medikamente, wie beispielsweise Benzodiazepine einsparen können. Aus Praxissicht gibt es keinen Zweifel daran, dass Quetiapin eines der sinnvollsten, besten und pragmatischsten Therapieverfahren ist, zumal die Vorbehalte auch von Patientenseite gegenüber Substanzen wie Lithium, die häufig kontrolliert werden müssen, zum Teil erheblich sind.

Im Hinblick auf die EKT wollte ich noch sagen: Wir machen hier in der Klinik relativ häufig EKT und sehen so viele Patienten, und die Patienten stehen auf Wartelisten etc. Die Verfügbarkeit der EKT in Deutschland ist bei Weitem nicht so, dass man sie als gleichwertige Vergleichstherapie ansehen könnte. Auch hier gibt es erhebliche Vorbehalte. – Besten Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Zwanzger. Jetzt habe ich Herrn Professor Falkai, dann Herrn Professor Adli, dann Frau Müller. Herr Falkai, bitte.

**Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN):** Vielen Dank. Ich möchte mich dem als Kliniker und Wissenschaftler anschließen. Wenn man überlegt, was die Eindosierung von Lithium bedeutet, dann ist das mit der Diskussion vergleichbar, die wir hier zu EKT das letzte Mal

hatten. Wir müssen den Patienten aufklären, er bekommt regelmäßig Blutabnahmen, um ihn in den Spiegel zu bringen. Wenn man Patienten fragt, wie Lithium in ihren Foren besprochen wird, so muss man als Kliniker immer gegen eine große Welle ansprechen. Es ist keineswegs vergleichbar, wie das dargestellt worden ist, dass es egal ist, ob ich nun Lithium oder Quetiapin gebe. Quetiapin wird von vielen durchaus, ich sage einmal, anders wahrgenommen und ist vom Aufwand her, vom Monitoring, und in Bezug auf Nebenwirkungen, Suizidalität etc., eine ganz andere Größenordnung.

Das zweite Gewicht sehe ich genauso. Nebenbei: Ich denke, eine moderne Psychiatrie hat durchaus auch Metformin zur Verfügung, wenn das ein wirkliches Problem ist. Das Thema Antriebsreduktion: Ich glaube, mit anderen Worten, bei einem schweren Krankheitsbild wie einer therapieresistenten Depression ist das ein Thema, aber viele andere Themen auch, wo das Quetiapin eine wichtige Rolle spielt.

Zum Abschluss möchte ich betonen: Wenn wir doch Head-to-Head-Vergleiche haben, warum dann Metaanalysen zu Rate ziehen? Herr Schüle hat es sehr schön herausgearbeitet. Es hängt sehr davon ab, welche Studien in eine Metaanalyse eingeschlossen werden und welche Methodik geführt wird. Insofern würde ich sagen, die Evidenz, die wir hier für Quetiapin haben, ist relativ klar. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Falkai. Herr Professor Adli. Dann hat sich noch einmal Herr Bschor gemeldet, Sie sind jetzt so oft in Bezug genommen worden, dann würde ich Sie vorziehen, und danach ist Frau Müller endgültig dran. Herr Adli und dann Herr Bschor.

**Herr Prof. Dr. Adli (Fliedner Klinik Berlin; Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, CCM, Charité):** Vielen Dank. Ich möchte noch einmal aus Sicht eines Klinikers etwas zu dem bereits Gehörten sagen. Ich glaube, ich gehöre in Berlin zu denjenigen, die die Lithiumaugmentation relativ gesehen mit am häufigsten durchführen. Ich muss deshalb sagen, dass die Quetiapin-Augmentation, wenn man ins breite Feld schaut, die am besten zugängliche Behandlungsform ist, die am ehesten Patienten zur Verfügung steht, die unter therapieresistenter Depression leiden. Wenn man ins Feld der ambulanten Akteure sieht, muss man sagen, die Lithium-Augmentation ist weiterhin auf die Zahl derjenigen Kliniker limitiert, die sich auf diese Behandlungsform besonders verstehen. Das ist durch die vielen Verträglichkeits- und Spiegelkontrollen zu erklären, die gerade erwähnt worden sind.

Ich finde Zugänglichkeit bei diesen Überlegungen einen wichtigen Aspekt. Das bezieht sich im Übrigen auch auf die Anzahl der Kontraindikationen und Wechselwirkungen, die bei beiden Augmentationsformen denkbar sind, die den Umgang mit einer Quetiapin-Augmentation viel unproblematischer erscheinen lässt. Deshalb wird es viel häufiger im klinischen Feld angewendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Adli. Herr Professor Bschor, Sie haben gesehen, was Herr Reif in den Chat [*bezugnehmend auf den begleitenden schriftlichen Chat im digitalen Videokonferenzraum*] zur Metaanalyse geschrieben hat, auf die Sie Bezug genommen haben. Bitte schön, Herr Professor Bschor.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Vielen Dank. Vorweg möchte ich sagen, dass ich hier nicht rein aus theoretischer Perspektive argumentiere. Alle, die vor mir gesprochen haben, wissen, dass ich in der Behandlung von depressiven Patienten umfangreichste praktische Erfahrung habe, gerade auch therapieresistenter Depression. Die Diskussion hat sich auf den Vergleich der Lithium- mit der Quetiapin-Augmentation eingeeengt. Deshalb möchte ich in Erinnerung rufen, dass zur zVT auch die Kombination von Antidepressiva vorgeschlagen wurde, dann auch die EKT. Was die EKT anbelangt, teilt die AkdÄ allerdings die Einschätzung, dass das in der Breite nicht wirklich verfügbar ist und akzeptiert wird und zu aufwendig ist und meistens auch erst bei einem höheren Grad der Therapieresistenz in Betracht kommt. Aber die Kombination von Antidepressiva ist eine weitere vorgegebene Möglichkeit.

Ich bin überrascht, wie die Evidenzgraduierung plötzlich infrage gestellt wird. Evidenzgrad 1, 1a, sind mehrere randomisierte, kontrollierte Studien, nämlich mindestens drei oder hieraus abgeleitete systematische Metaanalysen und nicht eine einzelne RCT. Das nur zur Erinnerung, bevor die Metaanalysen, je nachdem, was dabei herauskommt, plötzlich nicht als wissenschaftlich valide angesehen werden.

Lithium führt nicht zur Gewichtszunahme, jedenfalls nicht in kontrollierten Studien. Das ist ein Mythos, der seit Jahrzehnten von einem Lehrbuch zum anderen abgeschrieben wurde. Es gibt eine systematische Übersichtsarbeit aus dem letzten Jahr von Gomes-da-Costa aus *Neuroscience and Behavioral Reviews* über sämtliche Lithium-Studien, die Angaben zum Gewicht oder zum BMI gemacht hat. Da kommt heraus, dass Lithium keine Gewichtszunahme macht, weder im Vorher-Nachher-Vergleich noch im Vergleich zu anderen aktiven Substanzen oder zu Placebo, während einige atypische Neuroleptika schlechter abschneiden.

Die Studie von Bauer, die mehrfach zitiert wurde, hat keine Überlegenheit von Quetiapin gezeigt, sondern ein nicht signifikantes Ergebnis, keinen Unterschied. Numerisch hat Quetiapin etwas besser abgeschnitten, das hat aber nicht für eine statistische Signifikanz gereicht. – So viel. Danke, dass ich nochmal das Wort haben durfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bschor. Jetzt habe ich Frau Müller, danach, wenn ihre Frage beantwortet ist, noch einmal Herrn Reif und Herrn Falkai. Bitte schön, Frau Müller, jetzt sind Sie endlich an der Reihe.

**Frau Dr. Müller:** Herzlichen Dank. Einiges hat sich schon geklärt. Ich wollte zum einen darauf hinweisen, dass wir in der zVT, wie sie jetzt ist, die Augmentation mit Lithium und mit Quetiapin auf eine Stufe gestellt haben. Das ist ein Komplex, Augmentation mit entweder Lithium oder Quetiapin. Deshalb ist die Diskussion oder die wissenschaftliche Auseinandersetzung, die sehr ausführlich war – so gehört sich das auch – sehr wohl gerechtfertigt, dass es eine gewisse direktvergleichende RCT-Evidenz ist, zumindest wenn es Gleichwertigkeit gibt. Da haben Sie natürlich Recht, ein numerischer Vorteil, ist keiner. Das ist sozusagen etwas, was abgehakt ist.

Die zweite Option ist die Kombination aus zwei Antidepressiva. Darauf wurde teilweise Gott sei Dank schon eingegangen. Es wurde gesagt, dass bestimmte Kontraindikationen, die für Quetiapin oder je nach Auffassung auch für Lithium zutreffen, oder Probleme – Kontraindikation sind es nicht – auch von Mirtazapin als Kombipartner, was der häufigste ist, wenn ich richtig informiert bin, bei zwei Antidepressiva auftritt und dass man hier möglicherweise therapeutisch intervenieren kann. Bitte korrigieren Sie mich noch einmal. Das ist eigentlich die interessante Frage. Gibt es Patienten, relevante Patienten, die aus sehr komplexen Erwägungen – ich habe verstanden, dass man das nicht eins zu eins mit klaren Kriterien abbilden kann – nur für eine Kombination aus Antidepressiva infrage kämen – im Unterschied zu einer Augmentation, egal ob mit Lithium oder mit Quetiapin?

Die zweite Frage wurde am Rande gestreift, aber recht deutlich gesagt. Wir haben im Lichte der letzten Anhörung und der Leitlinienempfehlung die EKT mit aufgenommen. Wir haben von allen inklusive der AkdÄ, von Ihnen, Professor Bschor, deutlich gehört, dass der Stellenwert der EKT aus verschiedenen Gründen deutlich geringer ist, als der der beiden anderen Optionen. Wenn Sie zu den beiden Punkten noch einmal ausführen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Messer, Sie haben sich gemeldet, als Frau Müller sprach. Ist das zu dem Komplex? Sonst würde ich Herrn Schüle nehmen, der sich zur EKT äußern möchte. Dann würden wir Herrn Reif, Herrn Falkai und Herrn Messer nehmen. Herr Baune, bitte.

**Herr Prof. Dr. Baune (Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster):** Ich würde gerne zu dem Punkt der Kombinationstherapien etwas sagen, und zwar zu der Frage, wie weit es spezifische Subgruppen gibt. Erstens ist die Evidenz für Kombinationstherapien

relativ gering, sodass es eine Reihe von Studien gibt, die tatsächlich nahelegen, dass Kombinationstherapien einer Monotherapie mit einem Antidepressivum nicht überlegen sind, also kein zusätzlicher Gewinn stattfindet. Wenn man sich die Patienten aus der klinischen Praxis heraus anschaut, die sehr komplexe Symptommuster haben und ein breites Spektrum an Symptomen vorzeigen, sieht man, dass eine Kombinationsbehandlung mit zwei Antidepressiva dieses Spektrum an Symptomen im Vergleich zu einer Antidepressiva- plus Augmentationstherapie weniger gut adressiert, weil dort die Pharmakologie breiter gestreut ist und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Symptombreite damit abgedeckt wird. Aus meiner Sicht ist es aus der klinischen Praxis heraus deutlich häufiger, dass Augmentationstherapien für diese Art der Patienten im Vergleich zu Kombinationstherapien durchgeführt werden. Die klinische Praxis deckt sich aus meiner Sicht sehr gut mit der Evidenz dazu. Allerdings gibt es keine spezifischen Studien, die Kombinationstherapien mit Augmentationstherapien, über die wir heute sprechen, vergleichen.

Zu dem zweiten Punkt, zur EKT: EKT, davon haben wir schon kurz gehört, ist erstens nicht so sehr verbreitet. Das heißt, die Verfügbarkeit ist regional unterschiedlich. Zweitens wird in vielen Häusern EKT sehr geringfügig angewendet, selbst wenn es verfügbar ist, oder als eine Letzte-Wiese-Strategie angesehen. Hier reden wir von der Behandlung von TRD-Patienten in der Breite und nicht in der hochspezialisierten Hochleistungsmedizin an einigen Standorten. „In der Breite“ heißt auch in der ambulanten Versorgung. Dort sind Augmentationstherapien aus meiner Sicht wiederum besser geeignet als Kombinationsbehandlungen und EKT, weil in der ambulanten Behandlung Augmentationstherapien im Vergleich zu Kombinationsbehandlungen besser kontrollierbar sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor-Baune. Herr Schüle, vielleicht zur EKT, weil Sie etwas in den Chat geschrieben haben. Danach würde ich Frau Müller fragen, ob die Frage beantwortet ist. Dann haben wir Herrn Reif, Herrn Falkai und Herrn Messer.

**Herr PD Dr. Schüle (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen):** Vielen Dank. Zur EKT habe ich geschrieben, die Studien, die mit einer sham-Bedingung kontrolliert waren, wurden mit Trizyklika verglichen, während nach Beginn der Ära der SSRI oder SNRI aus ethischen Gründen solche Studien praktisch nicht mehr durchführbar sind. Beim Spravato haben wir im Gegensatz zur Notfallindikation, die bei der letzten Anhörung behandelt wurde, bei der TRD-Indikation den Punkt, dass dort Studien nur als Zusatz zu SSRI und SNRI gemacht worden sind, da auch nur hierfür die Zulassung besteht, sodass der Vergleich schon aus diesen Gründen methodisch schwierig ist, ob die EKT wirklich eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Das wollte ich anmerken.

Vielleicht noch ein Punkt zur Kombinationsbehandlung: Wie gesagt wurde, sind die Fallzahlen, wenn man die einzelnen Studien anschaut, eher klein. Es gibt vor allem von Henssler, da war Herr Bschor auch dabei, und Baethge die Metaanalyse. Allerdings bezieht sich das auf die Akutbehandlung, auf eine Behandlung von einigen Wochen. Die ESCAPE-TRD-Studie sollte, das war die Vorgabe, über einen sehr langen Zeitraum – die Studie wurde über 32 Wochen gemacht – durchgeführt werden. Da gibt es zur Kombinationsbehandlung erst recht keine Daten, sodass man nicht hätte auf Vordaten wirklich fußen können, was Kombinationsbehandlung über einen längeren Zeitraum anbelangt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herr Reif hat gerade geschrieben, er möchte auch noch etwas zur Kombinationsbehandlung sagen. Dann würde ich Frau Müller abfragen, danach Herr Falkai, Herr Messer und Herr Bschor. – Herr Reif.

**Herr Prof. Dr. Reif (DGPPN):** Ich danke Frau Müller für die Frage und den Kommentar, der gut zu dem passt, was ich eigentlich sagen wollte. Die Frage war: Gibt es Patienten, für die nur eine Kombinationstherapie und nicht eine Augmentationstherapie infrage kommt? Teil eins meiner Antwort: Die klinische Sicht, die Leitlinie schränkt die Kombinationstherapie ein,

auch die Kombination SSRI, SNRI, Trizyklika einerseits und Mianserin, Mirtazapin oder Trazodon andererseits. Mir würde jetzt keine Patientengruppe einfallen, auf die zwar die Kombinationstherapie tatsächlich indiziert wäre, nicht aber die Augmentationstherapie, da insbesondere die Kombination mit Mirtazapin die bereits erwähnten Nachteile im Quetiapin-Arm mit sich bringt, also beispielsweise Gewichtszunahme, Sedierung.

Ich glaube aber, wir müssen vor allem unsere Semantik glattziehen, wenn wir davon sprechen, für welche Patientengruppe diese Therapien geeignet und für welche sie denkbar möglich oder indiziert sind. Das sind durchaus unterschiedliche Fragestellungen. Es gibt keine differenzielle Therapieempfehlung in der Leitlinie. Das ist der Punkt, den ich eingangs machen möchte. Natürlich besprechen wir mit unseren Patienten in einem Prozess der partizipativen Entscheidungsfindung, welche dieser insgesamt 50 verschiedenen therapeutischen Optionen, die wir haben, wir tatsächlich anwenden und nennen Risiken, Nebenwirkungen, Kontraindikationen der Medikamente. Ich glaube, die Diskussionen, die wir hatten, die sind sehr kleinteilig.

Natürlich hat Quetiapin ein höheres Risiko für Gewichtszunahme. Das ist außer Frage stehend. Es gibt Patienten, die das tolerieren, und es gibt Patienten, für die andere Nebenwirkungen oder Situationen wie die häufigen Blutentnahmen bei Lithium eine größere Rolle spielen. Das ist partizipative Entscheidungsfindung. Aber es gibt keine differenzielle Therapieempfehlung. Ich glaube, die Semantik, für welche Patienten diese Therapien geeignet sind, können wir deshalb nicht beantworten. Im Prinzip sind diese Therapien für diese Patientengruppe alle gleichwertig geeignet. Dass die Medikation unterschiedliche Nebenwirkungsprofile hat, ist selbstverständlich so.

Wir haben viel über Head-to-Head-Vergleiche und Metaanalysen hin und her diskutiert. Letztendlich summiert die Leitlinie die vorhandene Evidenz. Das ist keine differenzielle Therapieempfehlung. Es gibt keine klare Überlegenheit eines dieser Verfahren. Die Schlussfolgerung, zu der die Leitlinie kommt, ist, dass mit den Patienten zusammen diskutiert werden soll, welche Medikation zum Einsatz kommt.

Wenn wir jetzt in die Zukunft denken und sagen, wir müssen bei jeder denkbaren Antidepressiva-Studie stets alle denkbaren Optionen in einer Multikomparator-Studie untersuchen – das wären für die therapieresistente Depression 54 Vergleichsarme, für die nicht therapieresistente Depression noch viel mehr –, dann wäre das der Tod neuer Antidepressiva für jetzt und alle Zeiten in Deutschland. Ich glaube, diesen Punkt muss man sehr klar machen. Wir diskutieren hier nicht nur den Fall Esketamin. Wir diskutieren die Frage, ob wir in Zukunft in Deutschland neue Antidepressiva auf dem Markt haben werden, weil kein pharmazeutisches Unternehmen solche Multikomparator-Studien durchführen wird. Das wäre meine Vorhersage. Vielleicht täusche ich mich, aber ich halte das a) für nicht bezahlbar und b) für wissenschaftlich nicht valide, weil sich diese unterschiedlichen Arme so dermaßen unterscheiden, dass sie nicht verblindbar sind, sodass ich am Schluss eine kaum zu analysierende Studie für teures Geld hätte.

Wir müssen uns mit der zVT auf verbindliche Regeln festlegen, was anerkannt ist, und ein Leitverfahren definieren, in dem wir sagen, das können wir als Index für alle Vergleichstherapien, die gleiche Wirksamkeit in der Leitlinie haben, ansehen, es sei denn, es gibt klare differenzielle Therapieempfehlungen, die wir momentan aber nicht haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Reif. Jetzt habe ich eine Zwischenfrage an Frau Müller. Frau Müller, haben Sie jetzt die Klarheit, die Sie bislang vermisst haben?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Ich bin zumindest schon sehr viel weiter. Ich nehme mit, dass das, was wir jetzt diskutiert haben, wesentlich differenzierter als das ist, was in der Leitlinie steht. Da sind diese drei Optionen, Augmentation, ein zweites Antidepressivum und

die EKT nebeneinander gestellt. Ich habe mitgenommen, es gibt keine klaren Kriterien, nach denen man sagen kann, das ist regelhaft nur für diese oder jene Patienten geeignet. Dazu haben Sie noch einmal ausgeführt, Professor Reif. Vielen Dank. Das ist eine individuelle, differenzierte Therapieentscheidung. Was ich vor allem aber mitgenommen habe, ist, dass die Kombination mit einem weiteren Antidepressivum auf relativ schwacher Evidenz fußt und erst recht die Evidenz für EKT im Vergleich zu den Augmentationsoptionen, dass diese Gleichwertigkeit – Gleichwertigkeit ist es nicht im Sinne von „oder“ –, aber dieses Nebeneinanderstellen auf einer Stufe, auch wenn das in der Leitlinie nicht so differenziert dargestellt wurde, aus Ihrer Sicht nicht angemessen ist, insbesondere für die EKT. Ich habe mitgenommen, dass es sich von der AkdÄ anders angehört hat als bei der letzten Anhörung zum Thema. Insofern, denke ich, hilft das weiter. Vielen Dank, dass Sie so differenziert auf die Evidenz eingegangen sind.

Noch ein kurzer Kommentar zu der Bauer-Studie, die hier kontrovers diskutiert wurde: Dort wurde scheinbar eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen vorgenommen. Das hat Herr Correll in den Chat geschrieben. Vielen Dank. Ich wollte nur sagen: Das ist korrekt im Rahmen von Studien, aber das machen wir in der frühen Nutzenbewertung üblicherweise nicht, weil wir sonst keine Bewertung durchführen können. Das wollte ich nur sagen. Wir gehen hier nicht so vor, wenn es so differenziert hereingeschrieben wurde. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Jetzt habe ich Herrn Professor Falkai, Herrn Professor Messer, Herrn Professor Bschor, dann Frau Preukschat vom IQWiG und Frau Duszka vom GKV-SV. Herr Falkai, bitte.

**Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN):** Was die differenzierte Darstellung der Datenlage betrifft, möchte ich nichts hinzufügen. Dieses Grading, Frau Müller, das Sie angesprochen haben, das in der Leitlinie so dargestellt ist, als wäre das alles gleichwertig – Man muss sagen: Sind diese Dinge gegeneinander verglichen worden? Nein, sondern das sind einzelne Verfahren. Man darf nicht vergessen, was sagt denn Augmentierung? Der Begriff „Augmentierung“ sagt: Ich gebe eine nicht antidepressive Substanz dazu versus die Kombination, in der ich zwei aus der gleichen Substanzgruppe nehme.

Wann augmentiere ich als Kliniker? Ich augmentiere dann, wenn ich den Eindruck habe, dass die Grundsubstanz, die ich habe, optimalerweise noch eine Verstärkung braucht. Wohingegen, wenn ich kombiniere, bedeutet das zwar auch, ich verstärke das, aber ich brauche stärker ein antidepressives Prinzip. Es sind in der klinischen Realität Unterschiede.

Das andere ist, vielleicht noch einmal, weil das ein wenig untergeht: Lithium ist nichts, das man einfach so ansetzt, sondern das ist vom Handling eine andere Welt. Auch wenn Sie, lieber Herr Bschor, sagen, dass Sie klinische Erfahrungen haben – das spricht Ihnen niemand ab –, erlaube ich mir aber, zu sagen, dass ich zurzeit zwei Kliniken leite. Wenn ich mir anschau, mit welchem Aufwand man einen Patienten für Lithium überzeugen muss, dann ist das im Vergleich zum Quetiapin etwas ganz anderes. Das muss man aus der klinischen Praxis sehen. Sie müssen die Patienten fragen: Nehmen Sie gerne Lithium oder Quetiapin? Die Antwort ist relativ klar: lieber Quetiapin.

Schließlich zur EKT: Die Diskussion hatten wir das letzte Mal. Trotzdem habe ich den Eindruck, dass man sie wiederholen muss. Wir vergessen die Anästhesie und damit potenzielle Risiken. Wir vergessen die Verfügbarkeit, die einfach selten ist. Natürlich ist das ein effektives Verfahren, aber eines, das wir viel zu selten einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Falkai. Herr Professor Messer, dann Herr Bschor.

**Herr Prof. Dr. Messer (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen):** Vielen Dank. Ich möchte die Sicht des in der Versorgung tätigen Psychiaters aufgreifen und an das anschließen, was Professor Zwanzger eingangs erwähnt hat. Vielleicht zunächst ein Punkt: Wir haben bisher keinerlei klinische, geschweige denn biologisch-genetische Prädiktoren für

die Wirksamkeit der Substanzen, mit denen wir arbeiten, noch für die Nebenwirkungen. Das ist alles völlig offen. Das heißt, wir haben ein Arsenal von Substanzklassen, die wir nach einem gewissen Algorithmus einsetzen. Aber am Ende ist Fakt, dass wir mindestens 30 bis 40 Patientinnen und Patienten haben, die auf diese Strategien nicht ansprechen. Das ist eine schwierig zu versorgende Klientel, vor allem in der Versorgung. Ich möchte nicht die methodischen Dinge und die Leitlinienaspekte aufgreifen. Es ist völlig zutreffend, dass wir darüber so ausführlich sprechen.

Ich möchte sagen, ich versorge einen Landkreis mit 130.000 Einwohnern. Zwei Drittel dieser Klientel wird von Hausärztinnen und Hausärzten versorgt, die mitnichten diese Diskussion mitführen würden, geschweige denn wissen, wann sie augmentieren oder kombinieren sollten. Das heißt, wir haben im Bereich der Versorgung gute Gründe, Substanzen zu akzeptieren, die das Leben vor allem derjenigen erleichtern, die in der klinischen Versorgung tätig sind und zu einer Verkürzung von Liegezeit etc. führen. Wenn ich das in Summe zu den Studien, die vorliegen bringe – die ESCAPE-TRD ist, das wurde mehrfach gesagt, methodisch einwandfrei und im Resultat robust –, dann bin ich der Meinung, dass all diese Argumente, die angeführt wurden, in der Diskussion wichtig sind, aber nur zu einem Ergebnis führen können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Messer. – Herr Professor Bschor.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Vielen Dank. – Frau Müller, ich wollte Ihnen auf Ihre Frage, ob die Kombinationstherapie gut belegt ist oder nicht, eine Rückmeldung geben. Ich würde Herrn Baune widersprechen. Das ist nicht schlecht untersucht. Die entscheidende Metaanalyse kommt in der Tat aus meiner Arbeitsgruppe. Die ist vom letzten Jahr. Die konnten wir im JAMA Psychiatry hochrangig publizieren. Wir konnten 38 Studien einschließen. Das ist jeweils der Vergleich Kombination aus zwei Antidepressiva gegen eine antidepressive Monotherapie. Das ist nicht gegen eine andere jetzt in der zVT zur Auswahl stehende Therapie. Das gibt es nicht. Aber es ist gegen die Monotherapie, die bei den Patienten in der ESCAPE-TRD-Studie initial nicht gewirkt hat.

Von diesen 38 Studien haben 31 ein positives Ergebnis in dem Sinne, dass die Kombination zumindest numerisch wirksamer war als die Monotherapie, nicht immer signifikant. In der Metaanalyse wird das signifikant mit einer Effektstärke einer standardisierten Mittelwertdifferenz von 0,31 – das ist, wie gesagt, nicht gegen Placebo, sondern gegen eine auch wirksame Therapie, nämlich gegen eine Antidepressiva-Monotherapie. Ich denke, das ist ordentlich untersucht. Es sind viel mehr Patienten als in Lithiumaugmentationsstudien zusammengefasst untersucht.

Auch die Evidenz für die EKT kann man so pauschal nicht als schlecht bezeichnen. EKT kann man gut kontrolliert untersuchen, indem man eine Narkose ohne EKT macht. Das ist doppelblind möglich. Aber es bleibt bei dem, was ich gesagt habe: die Einschränkung in der Verfügbarkeit und dass es eigentlich für stärkere Therapieresistenz vorgesehen ist, sodass das hier nicht unbedingt zur Wahl steht. Ich stimme Herrn Reif zu, dass es nicht wirklich glasklare Orientierungen, Entscheidungen, evidenzbasierte Weichen gibt. Wann mache ich eine Antidepressiva-Kombination? Wann mache ich eine Lithiumaugmentation? Wann mache ich eine Quetiapinaugmentation? Abgesehen von seltenen klaren Kontraindikationen bei einer schweren Niereninsuffizienz, da scheidet die Lithiumaugmentation eindeutig aus. Aber die Kombinationstherapie ist durchaus gut untersucht.

Aber, auch da schließe ich mich dem an und wiederhole mich noch einmal, das ist kein Plädoyer für eine Studie mit multiplen Vergleichen, die sich wie ein Besen auffächert. Das hält die AkdÄ für nicht praktikabel, auch nicht für valide auswertbar, sodass aus der formal nicht vollständig umgesetzten zVT Einschränkungen der Robustheit der Ergebnisse resultieren, aber nicht, dass man diese Studie komplett ignorieren sollte. Das wäre das Plädoyer der AkdÄ. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bschor. – Frau Müller, Sie haben unmittelbar eine Frage an Herrn Professor Bschor. Herr Correll hat sich als Reaktion auf Ihre Ausführungen, Herr Bschor, gemeldet. Dann wären wir bei Frau Preukschat und Frau Duszka. Dann müssten wir irgendwann zum Ende kommen. Bitte schön, Frau Müller, mit der Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Ganz kurz. Vielen Dank, Prof. Bschor. Ich habe jetzt mitgenommen, dass die Evidenz, die Sie für die Kombinationstherapie sehen, bei einigen Studien einen Benefit zeigt oder insgesamt in einer Metaanalyse gegenüber etwas, was wir aus der zVT definitiv gestrichen haben, weil es in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation als nicht mehr ausreichend erachtet wird, nämlich eine antidepressive Monotherapie. Wir sind in der Stufe danach. Trotzdem sagen Sie, im Prinzip reicht ein Vergleich gegen die Augmentation, um die Studie für das Anwendungsgebiet heranzuziehen. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bschor, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Danke. Die Argumentation ist: Wir kommen mit einem Patienten, einer Patientin in der ESCAPE-TRD-Studie und auch in der typischen klinischen Situation, die auf ein Antidepressivum in Monotherapie nicht angesprochen haben. Das ist der Vergleich, der in den 38 Studien in dieser Metaanalyse gemacht wird, nämlich Vergleich zur antidepressiven Monotherapie, sodass es aus meiner Sicht plausibel ist, dass die Kombination, die Zugabe eines zweiten Antidepressivums, einen zusätzlichen Effekt hat, weil die Effektstärke noch einmal um 0,3 – eine Monotherapie hat eine Effektstärke von 0,3 und die Kombination hat 0,3 – über der Monotherapie liegt, sodass es plausibel ist, anzunehmen, dass man diesen Patienten aus der ESCAPE-TRD-Studie damit auch gut hätte helfen können.

Aber formal betrachtet: Das sind nicht 38 Studien mit Patienten mit den gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie in der ESCAPE-TRD-Studie. Insbesondere haben die nicht vorher zwingend zweimal auf ein Antidepressivum nicht angesprochen. Das ist in einigen dieser Studien so, aber nicht in allen 38.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Herr Corell zur Ergänzung, dann Frau Preukschat, Frau Duszka und Herr Schüle.

**Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité):** Zu der schönen Metaanalyse von Herrn Bschor, die er angemerkt hat, Henssler et al 2022: Da gilt es nachzumerken, dass ein einziges Medikament und eine einzige pharmakologische Option signifikant waren und nicht alle dieser Optionen – nur ein Alpha-2-Blocker, Mirtazapin. Das sind wenige Studien mit wenig Patienten. Man kann nicht sagen, basketweise sind alle dieser Kombinationspräparate signifikant. Das sind sie nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir kommen jetzt in wissenschaftliche Tiefen, die, glaube ich, im Nachhinein noch einmal diskutiert werden müssen. Frau Preukschat vom IQWiG, dann Frau Duszka vom GKV-SV und Herr Dr. Schüle.

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. Ich möchte zunächst festhalten, dass wir uns keine Basket-Studie mit 50 verschiedenen Optionen vorstellen, sondern dies könnte zum Beispiel eine Studie sein, in der der Prüfarzt vor Randomisierung festlegt, für den Fall, dass der Patient in den Vergleichsarm randomisiert wird, ob dieser Patient eine Kombinationstherapie – dann könnte man sich vielleicht auf die häufigste beschränken – erhalten sollte oder eine Augmentationstherapie. Das wäre ein mögliches Design. Man kann sich weitere vorstellen.

Ich habe den Eindruck, dass hier eine Evidenzlücke und eine große Unsicherheit in der Versorgung bestehen, ob man den Patienten eine Kombinationstherapie oder eine Augmentation geben soll. Die Fragestellung, ob die Kombinationstherapie oder die Augmentationstherapie besser ist, ist für die Nutzenbewertung durchaus eine relevante, die es wert wäre, in einem Studiendesign untersucht zu werden.

Nun möchte ich auf die konkrete Studie zurückkommen. Wir haben die zunächst vor allen Dingen deshalb als nicht relevant eingestuft, weil wir bestimmte Informationen nicht hatten. Der pharmazeutische Unternehmer hat diese nun mit dem Stellungnahmeverfahren teilweise nachgeliefert. Da das nicht allen Stellungnehmenden bekannt ist, möchte ich festhalten, dass knapp 20 Prozent der Patienten in der Studie ESCAPE gemäß Einschätzung der Prüfarzte für eine EKT geeignet gewesen wären.

Ich habe verstanden, dass es vollkommen unklar ist, ob die Patienten dieser EKT zugestimmt hätten und inwieweit sie diese hätten erhalten können. Das heißt, insgesamt ist unser Eindruck, dass die Frage – hätten die Patienten in der Studie ESCAPE auch noch eine EKT zur Verfügung gestellt bekommen sollen – eine untergeordnete und auch nicht die Frage ist, um die es sich hier dreht. Das ist vielmehr die Frage: Hätten die Patienten auch eine Kombinationstherapie erhalten sollen oder zur Verfügung gestellt bekommen können? Das war das, worauf die Fragen von Frau Müller abgezielt haben.

Für uns war erst einmal plausibel, dass die Vortherapie in der aktuellen depressiven Episode plausiblerweise für die Therapieentscheidung eine Rolle spielen sollte. Deshalb haben wir das in unserer Dossierbewertung nachgefordert. Wir haben die Daten bekommen, dass knapp 30 Prozent vorab eine Kombinationstherapie hatten. Meine Vorstellung – ich würde die Kliniker um eine Bestätigung bitten – wäre, dass man im nächsten Schritt eher eine Augmentation versucht, als es noch einmal mit einer Kombinationstherapie zu versuchen.

Wir haben auch die Angaben bekommen, dass knapp 10 Prozent in der aktuellen Episode schon eine Augmentation erhalten haben. Die Frage, welche das war, ist offengeblieben. Aber auch da ist insgesamt die Frage: Welche Rolle spielt die Vortherapie bei der Therapieentscheidung? Würde man nach einer fehlgeschlagenen Kombinationstherapie oder Augmentation in der aktuellen Episode diese noch einmal versuchen?

Des Weiteren haben wir kritisiert, dass keine Angaben dazu vorliegen, inwieweit in den Studien eine Psychotherapie angeboten und durchgeführt wurde. Es war ein wichtiger Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass diese in beiden Armen angeboten werden sollte. Auch dazu hat der pharmazeutische Unternehmer Daten nachgeliefert. Mit 86 Prozent wurde die Weiterführung und Neuinitiierung der Psychotherapie besprochen. 61 Prozent folgten der Empfehlung zur Psychotherapie, sodass wir am Ende eine Verteilung haben: 30 Prozent jeweils in beiden Armen haben eine Psychotherapie erhalten. Meine Frage an die Kliniker: Ist das das, was wir auch in der Versorgung sehen?

Da ich nicht weiß, ob ich noch einmal die Chance habe, dranzukommen, muss ich leider für den Fall – wir werden intensiv diskutieren, ob wir die Daten heranziehen oder nicht – einige spezifische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Daten stellen, weil einige Fragen offengeblieben sind. Zunächst einmal würde ich darum bitten, dass erläutert wird, ob geplant war – so ist unser Verständnis –, dass nach Abbruch der Therapie weiter eine Standardtherapie gegeben wurde und die Daten grundsätzlich nach Therapieabbruch erhoben wurden. Haben wir es richtig verstanden, dass für die Auswertung kein sogenannter Treatment Policy Estimand verwendet, sondern eine Non-Responder Imputation für die Therapieabbrecher vorgenommen wurde?

Insgesamt würde ich für den Fall, dass wir diese Studie noch einmal detaillierter nachbewerten, darum bitten, dass, wie in der Modulvorlage gefordert, Angaben zur tatsächlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die Endpunkte vorgelegt werden und genauere Daten, wie viele Patienten letztlich mit welcher Ersetzungsstrategie ersetzt wurden. Das bräuchten wir, um die Unklarheiten dahin gehend aufzulösen; denn es gab beträchtliche Anteile an Therapie- und Studienabbrechern. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Preukschat. Wir beginnen mit Herrn Auerbach vom pU, dann Herr Professor Reif, Herr Baune und Herr Falkai. Dann wäre Frau Duszka dran, und danach machen wir einen Cut.

**Herr Auerbach (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. Ich möchte auf den Kommentar von Frau Preukschat eingehen bzw. die Unklarheit, welche Augmentationsstrategien in der Studie als Vortherapie zum Einsatz gekommen sind. Das sind einmal Aripiprazol, Brexpiprazol, Lithium und Olanzapin. Meine Kollegin, Frau Cebulla, würde weiter ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die habe ich gesehen, sie kann sofort zu den spezifischen Fragen weitermachen. Frau Cebulla.

**Frau Cebulla (Janssen-Cilag):** Die erste Frage, die Sie hatten, Frau Preukschat, war, ob geplant war, dass nach Abbruch Standardtherapien gegeben wurden und wir gemäß Non-Responder-Imputation importiert haben. Genau, wir haben im Dossier die Non-Responder-Imputation für die Analysen aller Endpunkte verwendet. Diese Analyse bezieht sich auf die ITT-Population und schließt die Dropouts entsprechend ein. Hierdurch konnten wir sicherstellen, dass der Unterschied bei den Endpunkten nicht durch unterschiedliche Abbruchraten bedingt ist. Für die Studienteilnehmer, die die Therapie abgebrochen haben, haben wir selbstverständlich alle Gründe dokumentiert.

Die nächste Frage war zu den Angaben zu den tatsächlichen Beobachtungsdauern. Das haben wir jetzt im Rahmen der Stellungnahmevorbereitung angefragt. In der Akutphase sind von den 90 Abbrechern im Quetiapin-Arm 73 weiter in den Follow-Up-Arm gegangen. Von den 41 Abbrechern im Esketamin-Arm sind 26 weiter in den Follow-Up-Arm gegangen. Das heißt, in der Gesamtbehandlung hatten wir 108 von 137 Abbrechern im Quetiapin-Arm, die in den Follow-Up weitergegangen sind, von 78 Abbrechern im Esketamin-Arm 57, also 73,1 Prozent, die ins Follow-Up weitergegangen sind.

Von den 215 Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben, haben 46 Teilnehmer die Studie beendet, also das gesamte Follow-Up bis Woche 32, und wurden somit im Rahmen unserer Analysen auch komplett berücksichtigt. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die Zahlen haben wir jetzt im Protokoll. Diese sollten nach Modulvorlage nachgeliefert werden.– Jetzt Herr Reif, Herr Baune, Herr Falkai, Frau Duszka, und dann wird die Frage von Frau Duszka noch beantwortet.

**Herr Prof. Dr. Reif (DGPPN):** Zum einen möchte ich mich für die Anregung bedanken, dass wir Studien Head-to-Head Augmentation versus Kombinationstherapie bräuchten. Dem stimme ich uneingeschränkt zu. Der einzige Modus, so eine Studie finanziert zu bekommen, wäre über DFG und BMBF, die notorisch Studien in diesem Indikationsbereich in den letzten Jahren nicht fördern. Insofern muss ich diese Anregung an diese Stellen weitergeben.

Ich stimme allerdings nicht zu, dass das vorgeschlagene Studiendesign, quasi weitere Therapie nach Maßgabe des Prüfarztes, das Studiendesign wesentlich vereinfachen würde. Ich glaube nicht, dass das vorgeschlagene Studiendesign des IQWiG in einer finanzierbaren Art und Weise wissenschaftlich valide wäre, zumal sich noch erhebliche Fragen hinsichtlich der Verblindung stellen würden. Ich denke nach wie vor, dass eine Multi-Komparator-Studie nach Vorgabe des Prüfarztes nicht durchführbar wäre.

Das Problem ist, dass wir uns hier in der echten Welt bewegen. Ich glaube, das ist etwas, was die Nicht-Kliniker hier am Tisch vielleicht nicht so sehen, dass die Patienten, die wir in diese Studien einschließen, wie Kraut und Rüben vorbehandelt sind. Weder halten sich die Kollegen in der freien Wildbahn an Leitlinien noch an irgendeinen Algorithmus, sodass wir eine vollkommen heterogene Vorbehandlungssituation haben, die Sie in Studien nicht sauber einsortiert bekommen. Wenn Sie jetzt fragen, ob man einen Patienten, der schon eine Augmentation hatte – das ist an sich schon heterogen –, noch einmal augmentieren würde: Man würde das Medikament natürlich wechseln. Sie können sich sicher sein, dass sich die Studienpatienten, die bereits erfolglos mit Quetiapin vorbehandelt waren, nicht erst randomisieren haben lassen. Die Patienten sind auch nicht blöd. Das entscheiden die Patienten selbst.

Insofern hat die Vorbehandlung einen gewissen Einfluss auf den klinischen Alltag oder sollte ihn haben. Aber aus den Leitlinien können wir diesen Entscheidungsbaum nicht ableiten. Das ist nicht leitliniengerecht. Sie fordern hier etwas, was letztendlich nicht so in den Leitlinien behandelt wird. Wir müssen im Hinterkopf behalten, in der Realität ist diese Patientenpopulation ein Jahr auf dem SSRI und wird dann für ein halbes Jahr aufs nächste SSRI umgestellt, und zwar vom Hausarzt. Die Realität sieht dramatisch viel schlimmer aus, als wir versuchen, das in den Studien abzubilden. Es ist schwierig genug, so eine Studie zu rekrutieren. Ich spreche als Prüfarzt aus der ESCAPE-Studie. Mit den Anforderungen, die Sie hier machen, ist eine Studie schlicht und einfach nicht durchführbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reif. – Herr Baune.

**Herr Prof. Dr. Baune (Klinik für Psychische Gesundheit, Universitätsklinikum Münster):** Ich möchte kurz aus der klinischen Praxis heraus ergänzen. Die Patientengruppen, über die wir hier reden – das ist gerade bestätigt worden –, haben schon eine Vorbehandlung, 30 Prozent Kombinationsbehandlung in der ESCAPE-TRD-Studie, 10 Prozent Augmentationsbehandlung. Hier reden wir nicht mehr davon, ob diese Patienten eine Monotherapie hatten. Daraufhin bezog sich mein vorheriger Kommentar, dass die Evidenz für die Kombinationstherapie in der Metaanalyse dargestellt worden ist, aber nicht für dieses Patientenkollektiv, das wir gerade besprechen, weil schon sehr viel mit vielen verschiedenen Kombinationen vorbehandelt worden ist. Für diese Patienten brauchen wir eine Lösung, eine repräsentative Lösung. Da halte ich diese Augmentationsstrategie, die gewählt wurde, für eine innovative, und statthafte, die einen neuen Weg für Patienten darlegen kann.

Wir sehen, das hat der Herr Falkai angesprochen, die Patientenpräferenz. In der Praxis sehen wir, dass Patienten neue Therapien versuchen möchten, weil sie viele von den Kombinationsbehandlungen, von alten Augmentationsstrategien schon kennen. Von daher brauchen wir Innovation in unserem Feld und dürfen das aus meiner Sicht an der Stelle nicht blockieren. Patienten fragen danach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Baune. – Herr Professor Falkai.

**Herr Prof. Dr. Falkai (DGPPN):** Frau Preukschat, Sie haben die Frage gestellt, was man in der klinischen Realität bei den 30 Prozent mit der Kombinationstherapie macht. Natürlich gibt man nicht ein drittes Antidepressivum dazu, weil wir wissen, dass wir damit die Nebenwirkungsrate höher treiben, und Sie haben Interaktionspotenziale, die Sie nicht mehr abschätzen können. In solchen Situationen denkt man: Warum setzt du dann bitte nicht ein Antidepressivum ab und nimmst etwas anderes? Das ist hier herausgekommen. Das ist eine Klientel, die lange krank und wenig belastbar ist. Manchmal sind es fünf oder 10 Prozent Verbesserung. Aber das bedeutet schon eine Funktionsverbesserung, die es erlaubt, alleine ein einfaches Leben zu gestalten. Das heißt, bei den 30 Prozent ist relativ klar, dass man hinget und sagt, da würde ich eine Augmentation machen, und zwar eine Augmentation mit einer Substanz, die mich am wenigsten beeinflussen wird. Lithium gehört wahrscheinlich nicht dazu.

Das andere ist, Sie haben zur Psychotherapie gesagt, ob das repräsentativ ist. Ich würde sagen – ich habe hier über 80 Prozent mitgenommen –, das ist eine gute Quote. Im Endeffekt muss man realistischerweise sagen, auch wenn es in den Leitlinien anders steht, ist aber die Versorgungsrealität, das heißt de facto die Menschen, die vor Ort verfügbar sind, so, dass man nicht flächendeckend Patienten versorgen kann. Ich halte die hier angegebene Quote für adäquat.

Schließlich der dritte Punkt, Esketamin: Auch hier würde ich die Perspektive der Patienten hereinholen. Sie dürfen nicht vergessen, als die Substanz nicht zugelassen war, haben sie viele Patienten angefordert. Ich habe vor elf Jahren die Münchner Klinik übernommen, kannte Esketamin nur aus der Literatur und war überrascht, wie viele Patienten sich dieses

Präparat über die Anästhesie haben geben lassen. Warum? Weil es bei einem Teil der Patienten wirkt. Ich finde, das muss man auch in diese Diskussion hereinbringen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Falkai. – Frau Duszka.

**Frau Duszka:** Danke schön. Unsere Frage richtet sich an die klinischen Stellungnehmer und an Herrn Bschor. Die AkdÄ weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die Subgruppenanalysen eine signifikante quantitative Interaktion bezüglich der Wirksamkeit und der kombinierten Substanzklasse zeigten. Mich interessiert, wie Sie diesen Effekt einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Duszka. Beginnen wir mit Herrn Professor Bschor. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Es fiel auf, dass die Überlegenheit von Esketamin gegenüber Quetiapin im Wesentlichen bei Patienten und Patientinnen ist, die mit einem SNRI behandelt werden, während bei den SSRI-behandelten Patienten und Patientinnen dieser Unterschied nicht klar da war. Ich habe die Zahlen nicht unmittelbar vor Augen, aber es ging um die Unterscheidung, ob das Antidepressivum, das in beiden Gruppen immer dabei sein muss, ein SNRI oder ein SSRI ist. Vielleicht könnte der pU etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich zunächst Herrn Correll und dann frage ich den pU.

**Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité):** Ich würde dazu prinzipiell sagen, dass solche Subgruppenanalysen hypothesengenerierend sein können, aber nicht aussagekräftig sind, weil so eine Studie anders gepowert ist und Patienten nicht stratifiziert randomisiert waren, ob sie eine SSRI- oder eine SNRI-Baseline haben. Insofern ist das etwas, was man sich anschauen kann, uns als Kliniker aber nicht leiten würde, ich gebe es nur bei der oder bei der Subgruppe. Das kann man aus solchen Analysen leider nicht ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Correll. PU dazu?

**Frau Cebulla (Janssen-Cilag):** Ja, sehr gerne. Wir haben diese Subgruppenanalyse durchgeführt. Allerdings zeigt sich keine durchgehende Interaktion im Rahmen dieser Subgruppe, weshalb wir das auch nicht als Interaktionseffekt aufgeführt haben.

Vielleicht darf ich kurz noch zu einer Frage von Frau Preukschat ergänzen: Es war noch die Frage, ob der Patient nach Dropout im Follow-Up die Standardtherapie erhalten hat. Das war genau so. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. *[Bezugnehmend auf den begleitenden schriftlichen Chat im digitalen Videokonferenzraum:]* Der Chatverlauf ist nicht Teil des Protokolls, Frau Müller. Das muss ich zur Kenntnis bringen. Das haben wir nie gemacht, und das können wir auch so nicht nachvollziehen. Haben Sie noch irgendetwas, Frau Müller, was aus dem Chatverlauf aus Ihrer Sicht hier gesagt werden müsste?

**Frau Dr. Müller:** Ja, und zwar der letzte Chat von Herrn Professor Schüle. Es geht um die Augmentationsevidenzbasis im Vergleich zu der Evidenzbasis der dualen Antidepressiva-Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schüle steht ohnehin noch auf dem Zettel.

**Frau Dr. Müller:** Okay, aber das ist, denke ich, wichtig. Er hat praktisch ausgeführt, wenn ich das richtig verstanden habe, dass die Evidenzbasis für die Augmentation doch deutlich solider wäre als für die Kombinationsstrategien und Mirtazapin die am ehesten empfohlene, wenn überhaupt ist. Ich denke, das ist wichtig für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann lasse ich Herrn Schüle jetzt zu Wort kommen. Danach wird Frau Duszka gefragt, ob die Frage beantwortet ist und dann würden wir zu

einem Ende kommen, weil wir auch noch die Zusammenfassung von Herrn Sindern hören müssen. – Herr Schüle, bitte.

**Herr PD Dr. Schüle (Danuviusklinik GmbH Ingolstadt/Pfaffenhofen):** Vielen Dank, dass ich noch einmal zu Wort komme. Ich weiß, dass in den Leitlinien Augmentationsstrategien und Kombinationsstrategien auf gleichem Level empfohlen werden. Aber ich möchte betonen, dass die Augmentationen mit Lithium und mit Quetiapin zugelassen sind, weil sie große randomisierte, kontrollierte Studien haben. Auch die ESCAPE-Studie und andere Studien zu Esketamin sind größere, randomisierte, kontrollierte Studien, während es sich bei den Kombinationsstrategien um viele kleine Studien mit unterschiedlichen Kombinationen von Präparaten handelt, die sich pharmakologisch deutlich unterscheiden. Wir haben mehrfach gehört Trizyklika, SSRI, SNRI auf der einen Seite und dann Trazodon, Mianserin oder Mirtazapin auf der anderen Seite. Es gibt über 50 Kombinationen, wie Herr Reif dargestellt hat.

Wenn man da eine Metaanalyse rechnet, sind verschiedene methodische Niveaus zusammengewürfelt, Doppelblind-Studien, Einfachblind-Studien, aber auch unverblindete Studien. Da kommt eine gewisse Effektstärke heraus. Aber wenn man konkret eine bestimmte Kombinationsstrategie anschaut, gibt es am ehesten, wie Herr Correll gesagt hat, bei der Kombination mit Mirtazapin eine gewisse Evidenz. Aber die ist kleiner, wenn man die einzelnen Kombinationen betrachtet, als die vorhin genannten Augmentationsstrategien, für die es große, gut gemachte, kontrollierte Studien gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt noch flott Herr Correll, dann Herr Bschor, Frau Duszka zur Abschlussfrage und die Zusammenfassung.

**Herr Prof. Dr. Correll (Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Charité):** Bei der Studie von Henssler wurden zwei Medikamente als Strategie zusammengefasst, Mianserin und Mirtazapin. Es ist schwierig zu sagen, ob eines der Medikamente wirkt. Ich will nur zu Protokoll geben, was ich vorher in den Chat geschrieben habe, dass es doch einen signifikanten Unterschied zwischen Quetiapin und Lithium in der Bauer-Studie gab, wenn man sich das 97,5 %- Konfidenzintervall anschaut, nur dass das noch einmal klargestellt wird. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Correll. Herr Professor Bschor, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Das kann ich kurz machen, weil die Metaanalyse von uns ist. Wir haben gesagt, wir wollen erst einmal alle kontrollierten Studien. Es musste eine Kontrollgruppe geben (gegen Monotherapie), weil auch die Aussagenwert haben, daher auch einfach und nicht verblindete. Aber natürlich haben wir eine Low-Risk-of-Bias-Analyse gemacht. Das ist nicht nur doppelt verblindet, sondern erfüllt auch weitere hohe Qualitätsanforderungen. Darin waren immerhin noch 15 RCTs. Die Effektstärke ausgedrückt als standardisierte Mittelwertdifferenz bleibt vollkommen gleich. Von diesen 15 haben acht die hier besagte Kombination mit Mirtazapin oder Mianserin, einem Alpha-2-Autorezeptor-Antagonisten, untersucht. Wir haben acht methodisch hochwertige Studien in der Metaanalyse. Das sind auch nicht mehr bei der Lithiumaugmentierung und, ich glaube, auch nicht bei der Quetiapinaugmentierung. Die Evidenzlage ist absolut vergleichbar. Im Übrigen zeigt sich nicht, dass die Kombination schlechter verträglich ist. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Arzneimittelwirkung ist in der Monotherapie wie in den Kombinationsarmen gleich hoch. Danke für die Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bschor. – Jetzt gebe ich noch zu Protokoll, was Herr Adli geschrieben hat, weil er sich gemeldet hat. Der Kommentar zur Psychotherapie-Rate 60 Prozent, eben war von 80 Prozent die Rede, Zustimmung zur Psychotherapie 30 Prozent. Die Vermittlungsrate in Psychotherapie während der Studiendauer ist angesichts der bekannten durchschnittlichen Wartezeiten – er bezieht sich hier auf die Bundespsychotherapeutenkammer – 19,9 Wochen mit erheblichen

Unterschieden zwischen den Regionen realistisch. – Frau Duszka, Sie haben eine Frage gestellt. Wir haben mehrere Antworten dazu bekommen. Gibt es weitere Fragen, Nachfragen, Ergänzungen?

**Frau Duszka:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sindern, Sie sind jetzt gefordert. Wir sind gespannt. Sie dürfen zusammenfassen. Sie müssen jetzt vor allen Dingen die methodischen Fragen ganz exakt darstellen, die wir diskutiert haben.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Es war eine lange Anhörung. Das wesentliche Ergebnis aus unserer Sicht ist, dass man sagen kann, die Studie ESCAPE-TRD als Single-Komparator-Studie ist für das Anwendungsgebiet geeignet. Ich glaube, der Hauptpunkt, über den wir gesprochen haben, war die Bedeutung von Quetiapin im Anwendungsgebiet, auch im Vergleich zu Lithium oder der Antidepressiva-Kombination. Man kann sicher sagen, Quetiapin ist ein Mittel der ersten Wahl mit einer sehr guten Evidenzlage und vielleicht Vorteilen hinsichtlich der Zugänglichkeit. Es ist unproblematischer. Ich glaube, das kann man so sagen.

Für die Frage der Eignung der Studie ESCAPE-TRD für die Nutzenbewertung ist hervorzuheben, dass es – das hat die Anhörung, finde ich, gut gezeigt – keine Kriterien gibt, die im Vorfeld einer Behandlung erkennen lassen, welcher Patient von welcher der Therapien am meisten profitiert. Es gibt keine differenzielle Therapieempfehlung und es gibt keine Prädiktoren. Alle Patienten im Anwendungsgebiet kommen im Prinzip für die Behandlung mit Quetiapin infrage. Man konnte vor Einschluss in die Studie nicht sagen, ob ein Patient für eine andere Therapie besser geeignet gewesen wäre.

Wir haben relativ wenig über Esketamin gesprochen. Ich habe eingangs die Zahlen der Studie zusammengefasst. Die Studie ESCAPE-TRD zeigt, dass Esketamin in den Nutzenkategorien Morbidität, Lebensqualität, Unverträglichkeit Vorteile hat. Mehr Patienten haben unter Esketamin die Remission erlangt, und die erstmalige Remission wurde schneller erlangt. Die Verbesserung in der Remission zeigt sich über verschiedene Endpunkte rater-, patienten- und arztberichtet konsistent. Das spricht aus unserer Sicht für den Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere Experten, an die Kliniker, an die AkdÄ, an alle, die sich an den Fragen und Antworten beteiligt haben. Das war sehr spannend, und wir werden das zu beraten haben, was in den vergangenen anderthalb Stunden diskutiert worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 11:30 Uhr