

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

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

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) bedauert es außerordentlich, dass sich die Nutzenbewertung von Vortioxetin durch das IQWiG ausschließlich auf technische Aspekte der zum Vergleich von Vortioxetin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Citalopram herangezogenen Studien bezieht und eine wirklich Bewertung des <i>Nutzens</i> des neuen Pharmakons mit Hinweis auf die vom pharmazeutischen Unternehmen (pU) nicht adäquat ausgewählten Studien nicht stattfindet. So kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass ein „Zusatznutzen nicht belegt“ ist, obwohl eine Bewertung nach der Maßgabe des § 35b SGB V gar nicht stattgefunden hat. Die vorliegende Evidenz wird unter Hinweis auf technisch-methodische Gründe explizit nicht bewertet. § 35b SGB V führt aus: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden.“ Dies findet nicht im Ansatz statt. Auch in der Langfassung der IQWiG-Nutzenbewertung kommen Begriffe wie „Nebenwirkungen“ oder „Lebensqualität“ nicht ein einziges Mal vor, der Begriff der „Verträglichkeit“ findet ein einziges Mal Verwendung, allerdings nur im Zusammenhang mit der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs durch den pU (Dossierbewertung S. 40). Für die DGPPN als der Fachgesellschaft, die sich maßgeblich für die Verbesserung der Behandlung und der Steigerung der Lebensqualität psychisch kranker Menschen einsetzt, bekommt das Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hier absurde Züge. Der</p>	

Stellungnehmer:

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

Stellungnehmer:

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

Stellungnehmer:

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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus all dem wird deutlich, dass der Kliniker bei jedem Patienten mit einer Depression vor der Aufgabe steht, eine möglichst effektive und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapie durchzuführen, ohne jedoch zu wissen, welche spezifische Therapie für den individuellen Patienten die beste ist. Ein therapeutisches Verfahren, das im Wesentlichen auf Versuch und Irrtum basiert, wird daher zu relativ bescheidenen Ansprechraten führen. Zudem erschwert es den klinischen Nachweis von Substanzunterschieden, denn jede Doppelblindstudie an heterogenen Patientenkollektiven wird diese egalisieren (Belzung, 2014). In der klinischen Praxis wird versucht, durch Versuch und Irrtum, gepaart mit klinischer Erfahrung (z.B. Einbeziehung früheren Ansprechens auf das Pharmakon, Vorliegen von Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil) das optimale Medikament für den individuellen Patienten zu finden. Dies gelingt, wie die STAR*D-Studie gezeigt hat, oftmals erst nach zahlreichen, aufeinanderfolgenden Versuchen, die zeitaufwendig und – zumal, wenn sie stationär erfolgen – teuer sind. Dabei scheinen selbst sehr unterschiedliche pharmakologische Strategien, wenn man sie rein statistisch vergleicht, eine ähnliche Wirksamkeit aufzuweisen (Rush et al., 2006). Der Kliniker jedoch ist dankbar für jede Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten um Substanzen, die sich im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von den verfügbaren Arzneimitteln unterscheiden. Leider haben all diese Erwägungen im vorliegenden Verfahren keinerlei Rolle gespielt.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

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