

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

zum Vorbericht A05-20A

(vorläufige Nutzenbewertung)

**Selektive Serotonin- und Noradrenalin-
Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit
Depressionen**

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Version 1.0

Berlin, den 09.01.2009

www.akdae.de

Der Vorbericht des IQWiG legt umfangreich aufgearbeitetes Studienmaterial zur Nutzenbewertung der SNRI Venlafaxin und Duloxetin vor. Große Mühe wurde darauf verwandt, die Studien, die mit zum Teil sehr unterschiedlichen Zielen, Ergebnisparametern und Methoden durchgeführt wurden, vergleichbar zu machen und möglichst einheitliche Parameter aus allen Studien zu extrahieren. Der Bericht liefert eine detaillierte Bewertung der beiden untersuchten Substanzen. Für beide SNRI wird eine eindeutige Wirksamkeitsüberlegenheit gegenüber Placebo festgestellt. Der Vergleich der beiden Pharmaka mit anderen Antidepressiva und die vergleichende Bewertung der Verträglichkeit fällt differenziert aus. Im Folgenden gehen wir auf Aspekte des Vorberichts ein, die aus Sicht der AkdÄ verbesserungswürdig sind.

1. Verständlichkeit und Klarheit des Textes

Der Text ist nicht einfach verständlich. Dies resultiert aus verwendeten sprachlichen Formulierungen, von welchen ein Teil durch Ungenauigkeit Verständnisprobleme aufwirft.

Beispiele:

- Seite 10, 4.1.1 Population, 1. Absatz: „Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Depression berücksichtigt.“ Es wird fortgefahren im 2. Absatz: „Es wurden auch Patienten mit somatischer bzw. psychiatrischer Komorbidität berücksichtigt.“ (Unterstreichungen durch Kommentator). Geht es um Patienten oder um Studien?
- Seite 19, 4.4 Informationssynthese und -analyse, 2. Absatz: „Für Studien mit verschiedenen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse als Vergleichsintervention (z. B. SSRI) war eine Zusammenfassung auf Wirkstoffebene vorgesehen. Bei Hinweisen auf eine durch die verschiedenen Substanzen einer Klasse bedingte Heterogenität erfolgte dann gegebenenfalls eine separate Analyse nach den einzelnen Substanzen.“ Dieser Absatz ist verwirrend, was u. A. an dem wechselnden Gebrauch der Begriffe „Wirkstoffe“, „Wirkstoffklasse“, „Wirkstoffebene“ und „Substanz“ liegt. Sind „Substanz“ und „Wirkstoff“ sowie „Wirkstoffklasse“ und „Wirkstoffebene“ Synonyme? Wenn ja, sollte jeweils nur eine Bezeichnung verwendet werden, wenn nein, müssen die Begriffe definiert werden (gilt insbesondere für die ungebräuchliche „Wirkstoffebene“). Unklar bleibt, woraus sich „Hinweise auf Heterogenität“ ergeben.
- Das Wort „Relevanz“ wird in unterschiedlicher und zum Teil nicht definierter Bedeutung verwendet (z. B. Seite 13 E7 Relevanz der Studie, Seite 20 Schwelle der Relevanz, Seite 609 relevante Menge an Daten).

- In einem anderen Teil der Fälle lässt sich nicht sicher erkennen, welche Information vermittelt werden soll: Beispiel: Seite 614: „Insbesondere in Bezug auf die antidepressive Wirkung beider Substanzen im Vergleich zu aktiven Komparatoren ergibt sich in der Literatur ein vielfältiges Bild.“

Fazit: Eine Überarbeitung des Berichts wird angeraten, um Lesbarkeit und Klarheit der Aussagen zu verbessern.

2. Konzeptionelle Probleme

2.1 Unerwünschte (Arzneimittel)wirkungen/Schadenbetrachtung

- Auf Seite 11 wird als eine der Zielgrößen Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeführt. Im Folgenden ist jedoch nicht von unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Rede, sondern von unerwünschten Ereignissen, welche per definitionem Ereignisse im Rahmen einer klinischen Prüfung darstellen, ohne dass ein Zusammenhang zu dem verabreichten Arzneimittel hergestellt wurde (siehe auch Tabelle 3 auf Seite 23, hier werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Zielgrößen der Nutzenbewertung aufgeführt und mit unerwünschten Ereignissen operationalisiert). Diese Gleichsetzung ist konzeptionell falsch. Ebenfalls findet sich diese Gleichsetzung auf Seite 11, 3. Absatz. Unter Punkt 6.4.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wird dieser konzeptionell falsche Ansatz weitergeführt und das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem Schaden gleichgesetzt, ebenso wie die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen.
- Die jeweiligen Operationalisierungen der Zielgrößen in den Studien wurden hinsichtlich ihrer Angemessenheit, Relevanz und Messsicherheit geprüft. Leider finden sich hierzu in den Diskussionen zu den Studien und Endpunkten zu den unerwünschten (Arzneimittel-) Wirkungen keine Ausführungen.
- Leider fehlt bis auf die Anzahl von Patienten mit Bluthochdruck und sexueller Dysfunktion die Auswertung möglicher weiterer schwerwiegender oder auch nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und ihre kausale Zuordnung zum Arzneimittel. Unterschiede in Spektrum, Schweregrad und Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind bei der Auswahl von Antidepressiva aber ein wesentliches Kriterium.
- Im Übrigen wird der Begriff schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht definiert oder Bezug genommen auf eine bestehende Definition.
- Bei der vergleichenden Risikobewertung von SNRI mit anderen Antidepressiva fehlt ein wesentlicher Aspekt, die Bewertung des pharmakokinetischen Interaktionspotenzials und

2.2 Nutzenbetrachtung

Auf den Seiten 609 unten bis 614 oben wird die Nutzenbewertung bei Antidepressiva diskutiert. Es fehlen, auch im Hinblick auf die in die Untersuchung einbezogene Studien, eine Betrachtung psychotherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten, sowie nicht-medikamentöser Therapieoptionen, die – wie eingangs ausgeführt wird – als mögliche Zusatztherapien zur medikamentösen Therapie angewendet werden können.

2.3 Methodisches Vorgehen

Seite 10, Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung. Bezüglich dieses zentralen Punktes bleiben mehrere wichtige Fragen offen:

- 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung, 2. Absatz: „Als Vergleichsinterventionen wurde eine Placebobehandlung oder andere in der ambulanten Versorgung relevante, chemisch definierte Antidepressiva sowie Johanniskraut betrachtet.“ Warum „ambulante Versorgung“, wenn aus der auf Seite 26 aufgeführten Subgruppenanalyse „Versorgungssetting (stationär vs. fachärztlich ambulant vs. nicht fachärztlich ambulant)“ eindeutig hervorgeht, dass auch stationär durchgeführte Studien berücksichtigt wurden?
- Wie ist in diesem Zusammenhang „relevant“ definiert?
- Studien wurden akzeptiert, wenn die Dosierungen den „in Deutschland empfohlenen Dosierungen“ entsprachen. Auf welche „Empfehlungen“ bezieht sich diese Einschätzung. Dieser Punkt scheint besonders relevant, da mehrere doppelblinde Studien aus nicht nachvollziehbaren Gründen ausgeschlossen wurden (s. unten).

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität (Seite 18/19)

- Vier Ausprägungen von möglichen Studienqualitäten werden beschrieben. Eine der Ausprägung ist mit dem Wort „unklar“ benannt. Diese Ausprägung wird nicht definiert und im Weiteren nicht erläutert.
- Auf den Seiten 18/19 wird dargestellt, wie bei einer grob mangelhaften Studienqualität vorgegangen wurde. Das beschriebene Vorgehen ist jedoch nicht nachvollziehbar (Seite 19, 3.-5. Zeile: „...war die Schlussfolgerung damit eventuell herunterzustufen. Bei Einzelstudien in Meta-Analysen musste der Gesamteffekt ohne diese Studie betrachtet und eventuell heruntergestuft werden.“), da unklar ist, auf welche „Stufen“ sich „herunterzustufen“ bezieht.
- Im Übrigen ist nicht erläutert, wie die prozentuale Abweichung von über 30 % („Patienten in Auswertung gegenüber der Randomisierungspopulation“) als Grenzwert für eine grob mangelhafte Studienqualität begründet ist (Seite 18 letzter Absatz, Seite 19 erster Absatz).
- Bei der Subgruppenanalyse wird eine Analyse vermisst, die untersucht, in welchen Ländern mit welchem kulturellen Hintergrund die Studien durchgeführt wurden, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität beurteilen zu können.

Ausschluss von Studien (Anhang B Seite 675, Volltext) in Verbindung mit 5.1.1 (Seite 30)

- Sechs Studien wurden in der Volltextanalyse mit der Begründung „keine relevante Vergleichsgruppe“ ausgeschlossen. Bei den Publikationen 3, 5 und 6 lässt sich der genannte Ausschlussgrund nicht nachvollziehen, es handelt sich um randomisierte, doppelblinde Vergleichsstudien gegen Mirtazapin, Imipramin bzw. Bupropion.
- 27 Studien wurden in der Volltextanalyse mit der Begründung „Studien nicht doppelblind, nicht randomisiert (nicht E5)“ ausgeschlossen. Bei Arbeit 23 lässt sich der genannte Ausschlussgrund (nicht-verblindet) nachvollziehen: Die Studie wäre aber für die Diskussion hilfreich gewesen.
- Fünf Studien wurden in der Volltextanalyse wegen zu kurzer Studiendauer (nicht E6) ausgeschlossen. Die Arbeiten 1, 3 und 4 untersuchten bei depressiven Patienten primär Aspekte der Verträglichkeit oder der Lebensqualität. Hier wurden Studien ausgeschlossen, die möglicherweise wichtige Informationen zu klinisch bedeutsamen unerwünschten Wirkungen enthalten. Da weitere 22 Studien aus dem gleichen Grund (ohne Volltextanalyse) ausgeschlossen wurden, ergibt sich die Frage, wie berechtigt der Ausschluss einer Studie aufgrund der Studiendauer ist, wenn der betrachtete Endpunkt nicht die Wirksamkeit, sondern eine andere Zielgröße (z. B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) darstellt.

- Vermisst wird eine Betrachtung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der beiden untersuchten Antidepressiva in Abhängigkeit von der Dosierung. Dies scheint insbesondere für Venlafaxin relevant, für das bekannt ist, dass es erst in höherer Dosierung in klinisch relevanter Weise die Noradrenalinaufnahme hemmt (und in niedrigeren Dosierungen also eher als SSRI denn als SNRI wirkt).
- Auch darüber hinaus wäre eine altersdifferenzierte Analyse wünschenswert. Der Nutzen- (und Schadens-)Vergleich zu den trizyklischen Antidepressiva fällt bei älteren Patienten anders als bei jüngeren aus, zum Beispiel in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse und die Risiken einer (akzidentellen oder suizidalen) Intoxikation.

2.4 Verfügbarkeit relevanter Studien/Daten

Bei der Diskussion zur Verfügbarkeit relevanter Studien bzw. Daten (6.2, Seite 608) wird in angemessener Weise die unvollständige Überlassung unpublizierter Daten durch die Herstellerfirmen thematisiert. Allerdings bleibt die Schlussfolgerung, es lägen „...keine Hinweise [vor], dass dem IQWiG relevante Mengen an Daten fehlten“ auf dieser Basis nicht nachvollziehbar.

3. Zusammenfassende Bewertung

Das globale Ergebnis des Vorberichts Version 1.0 Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen des IQWiG deckt sich mit der Bewertung der Wirkstoffklasse, die durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft u. a. in „Wirkstoff AKTUELL Venlafaxin“ dargestellt wurde. Dennoch weist der Vorbericht Version 1.0 die oben genannten Mängel auf.

Zusätzliche Bemerkung

Bedauerlicherweise war der Zeitrahmen für die Kommentierung des fast 800 Seiten umfassenden Vorberichts äußerst knapp bemessen. Wegen der an sich jahreszeitlich bedingten Feiertage standen noch weniger Arbeitstage zur Verfügung als im Allgemeinen für die Kommentierung von IQWiG-Vorberichten vorgesehen. Dies bedingte, dass eine Nachrecherche von Studien und damit eine an kritischen Stellen auf der Ebene von Primärdaten durchgeführte Überprüfung nicht möglich war. Im Sinne einer angemessenen Kommentierung durch

weite Fachkreise wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG in Zukunft auf eine ausreichende Bearbeitungszeit zur Kommentierung achten würde.